

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 498**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/12 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016** **PCT/CN2016/080475**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016** **WO16173505**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016** **E 16785936 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3288931**

54 Título: **Cierto inhibidor de proteína quinasa**

30 Prioridad:

28.04.2015 US 201562154082 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2020

73 Titular/es:

CHONGQING FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
565 Tushan Road, Nanan District
Chongqing 400061, CN y
SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

ZHAO, XINGDONG;
LI, TONGSHUANG;
TAN, HAOHAN;
CHEN, ZHIFANG;
CHEN, LING;
LIU, QIHONG;
RONG, YUE;
YANG, LIJUN;
WANG, XIANLONG;
TAN, RUI;
ZHOU, ZUWEN;
LIU, BIN;
LIN, MIN;
JIANG, LIHUA;
LIU, YANXIN;
LINGHU, LI;
SUN, JING y
WANG, WEIBO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

ES 2 766 498 T3

DESCRIPCIÓN

Cierto inhibidor de proteína quinasa

Campo de la invención

- 5 Se proporcionan ciertos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pueden inhibir la actividad quinasa de CDK4/6 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación están atrayendo a la comunidad científica para proporcionar beneficios terapéuticos. En este sentido, se han realizado esfuerzos para identificar y enfocarse en mecanismos específicos que juegan un papel en la proliferación de las enfermedades.

El desarrollo tumoral está estrechamente asociado con la alteración genética y la desregulación de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y sus reguladores, lo que sugiere que los inhibidores de CDK pueden ser útiles como agentes terapéuticos contra el cáncer.

- 15 Las CDK son serina/treonina proteína quinasas, que son la fuerza impulsora detrás del ciclo celular y la proliferación celular. Las CDK regulan el inicio, la progresión y la finalización del ciclo celular de los mamíferos, y son fundamentales para el crecimiento celular. La mayoría de las CDK conocidas, incluidas las CDK1 a CDK9, están involucradas directa o indirectamente en la progresión del ciclo celular. Aquellos directamente involucrados con la progresión del ciclo celular, como CDK1-4 y 6, se pueden clasificar como enzimas de fase G1, S o G2M. La proliferación descontrolada es un sello distintivo de las células cancerosas y la alteración de la función CDK ocurre con alta frecuencia en muchos tumores sólidos.

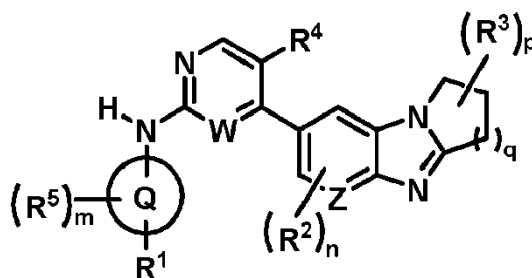
- 20 Se han esbozado las funciones fundamentales de las CDK y sus proteínas asociadas, en la coordinación y conducción del ciclo celular en las células en proliferación. Por lo tanto, el desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cánceres, usando terapias dirigidas genéricamente a CDK o a CDK específicas, es potencialmente altamente deseable. Los inhibidores de CDK también podrían utilizarse para tratar otras afecciones, como infecciones virales, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Las terapias dirigidas a CDK también pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de las enfermedades descritas previamente cuando se usan en terapia de combinación con agentes terapéuticos existentes o nuevos.

- 25 Por lo tanto, un compuesto que tenga una actividad inhibitoria en CDK será útil para la prevención o el tratamiento del cáncer. Aunque los inhibidores de CDK4/6 se divulgaron en la técnica, por ejemplo, el documento WO2010075074, muchos sufren de vida media o toxicidad cortas. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de CDK4/6 que tengan al menos una propiedad ventajosa seleccionada de potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad y propiedades farmacodinámicas como alternativa para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. A este respecto, aquí se proporciona una nueva clase de inhibidores de CDK4/6.

Divulgación

- 35 La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas. Aquí se divulgan ciertos derivados de anillos tricíclicos fusionados novedosos y composiciones farmacéuticas de los mismos, y su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, aquí se divulga un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q se selecciona de arilo y heteroarilo;

W se selecciona de N y CR⁶;

Z se selecciona de N y CR⁶;

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril- alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A1}R^{B1}, -OR^{A1}, -SR^{A1}, -S(O)_iR^{A1}, -S(O)₂OR^{A1}, -OS(O)₂R^{B1}, -S(O)_iNR^{A1}R^{B1}, -P(O)R^{A1}R^{B1}, -P(O)(OR^{A1})(OR^{B1}), -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_iR^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iP(O)R^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iP(O)(OR^{A1})(OR^{B1}), -(CR^{C1}R^{D1})_iCO₂R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}C(O)R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}CO₂R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iOC(O)NR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}CONR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}SO₂NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -O(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -S(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -S(O)_i(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_iR^{B1}, -CO₂R^{B1}, -CO₂(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}, -OC(O)R^{A1}, -CN, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -NR^{A1}CO₂R^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}S(O)_iR^{B1}, -CR^{A1}(=N-OR^{B1}), -C(=NR^{E1})R^{A1}, -C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A2}R^{B2}, -OR^{A2}, -SR^{A2}, -S(O)_iR^{A2}, -S(O)₂OR^{A2}, -OS(O)₂R^{B2}, -S(O)_iNR^{A2}R^{B2}, -P(O)R^{A2}R^{B2}, -P(O)(OR^{A2})(OR^{B2}), -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iOR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iSR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iS(O)_iR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iP(O)R^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iP(O)(OR^{A2})(OR^{B2}), -(CR^{C2}R^{D2})_iCO₂R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iC(O)NR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}C(O)R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}CO₂R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iOC(O)NR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}CONR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}SO₂NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -O(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -S(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -S(O)_i(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iOR^{B2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iSR^{B2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iS(O)_iR^{B2}, -CO₂R^{B2}, -CO₂(CR^{C2}R^{D2})_iC(O)NR^{A2}R^{B2}, -OC(O)R^{A2}, -CN, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -NR^{A2}CO₂R^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}S(O)_iR^{B2}, -CR^{A2}(=N-OR^{B2}), -C(=NR^{E2})R^{A2}, -C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^X;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A3}R^{B3}, -OR^{A3}, -SR^{A3}, -S(O)_iR^{A3}, -S(O)₂OR^{A3}, -OS(O)₂R^{B3}, -S(O)_iNR^{A3}R^{B3}, -P(O)R^{A3}R^{B3}, -P(O)(OR^{A3})(OR^{B3}), -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iOR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iSR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iS(O)_iR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iP(O)R^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iP(O)(OR^{A3})(OR^{B3}), -(CR^{C3}R^{D3})_iCO₂R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iC(O)NR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}C(O)R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}CO₂R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iOC(O)NR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}CONR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}SO₂NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -O(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -S(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -S(O)_i(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -C(O)R^{A3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iOR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iSR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iS(O)_iR^{B3}, -CO₂R^{B3}, -CO₂(CR^{C3}R^{D3})_iC(O)NR^{A3}R^{B3}, -OC(O)R^{A3}, -CN, -C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)R^{B3}, -NR^{A3}CO₂R^{B3}, -OC(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}S(O)_iR^{B3}, -CR^{A3}(=N-OR^{B3}), -C(=NR^{E3})R^{A3}, -C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A4}R^{B4}, -OR^{A4}, -SR^{A4}, -S(O)_iR^{A4}, -S(O)₂OR^{A4}, -OS(O)₂R^{B4}, -S(O)_iNR^{A4}R^{B4}, -P(O)R^{A4}R^{B4}, -P(O)(OR^{A4})(OR^{B4}), -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iOR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iSR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iS(O)_iR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iP(O)R^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iP(O)(OR^{A4})(OR^{B4}), -(CR^{C4}R^{D4})_iCO₂R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iC(O)NR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}C(O)R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}CO₂R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iOC(O)NR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}CONR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}SO₂NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -O(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -S(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -S(O)_i(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -C(O)R^{A4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iOR^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iSR^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iS(O)_iR^{B4}, -CO₂R^{B4}, -CO₂(CR^{C4}R^{D4})_iC(O)NR^{A4}R^{B4}, -OC(O)R^{A4}, -CN, -C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)R^{B4}, -NR^{A4}CO₂R^{B4}, -OC(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}S(O)_iR^{B4}, -CR^{A4}(=N-OR^{B4}), -C(=NR^{E4})R^{A4}, -C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

$C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

- 5 cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , $-NO_2$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-SR^{A5}$, $-S(O)_2R^{A5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{B5}$, $-S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$, $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iOR^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iSR^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iS(O)_2R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iP(O)R^{A5}R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iP(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iCO_2R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}CO_2R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iOC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}CONR^{A5}R^{B5}$, $-(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-O(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-S(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}$, $-C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iOR^{B5}$, $-C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iSR^{B5}$, $-C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iS(O)_2R^{B5}$, $-CO_2R^{B5}$, $-CO_2(CR^{C5}R^{D5})_iC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-CN$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-NR^{A5}CO_2R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2R^{B5}$, $-CR^{A5}(=N-OR^{B5})$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

- 10 cada R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , y R^{B5} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, y heteroaril-alquilo C_{1-4} , en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

- 20 o cada " R^{A1} y R^{B1} ", " R^{A2} y R^{B2} ", " R^{A3} y R^{B3} ", " R^{A4} y R^{B4} ", y " R^{A5} y R^{B5} ", junto con el átomo o átomos al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R^X ;

- 25 cada R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , y R^{D5} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, y heteroaril-alquilo C_{1-4} , en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxil, cicloalcoxil, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

- 30 o " R^{C1} y R^{D1} ", " R^{C2} y R^{D2} ", " R^{C3} y R^{D3} ", " R^{C4} y R^{D4} ", y " R^{C5} y R^{D5} " junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^X ;

- 35 cada R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} , y R^{E5} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , CN , NO_2 , OR^{A2} , SR^{A2} , $-S(O)_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$, y $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$;

- 40 cada R^X se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , halógeno, $-NO_2$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-SR^{A1}$, $-S(O)_2R^{A1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{B1}$, $-S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$, $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_2R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iP(O)R^{A1}R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iP(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iCO_2R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}CO_2R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iOC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-O(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-S(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}$, $-C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}$, $-C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}$, $-C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_2R^{B1}$, $-CO_2R^{B1}$, $-CO_2(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-CN$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2R^{B1}$, $-CR^{A1}(=N-OR^{B1})$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y ;

- 50 cada R^{A1} y cada R^{B1} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, y heteroaril-alquilo C_{1-4} , en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y ;

- 55 o R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^Y ;

cada R^{C1} y cada R^{D1} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} ,

heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y;

- 5 o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^Y;

cada R^{e1} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -C(O)R^{a2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, y -C(O)NR^{a2}R^{b2};

- 10 R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, halógeno, -NO₂, -NR^{a2}R^{b2}, -OR^{a2}, -SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -S(O)₂OR^{a2}, -OS(O)₂R^{b2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, -P(O)_rR^{a2}R^{b2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{b2}), -
 15 (CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iOR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iSR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iS(O)_rR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iP(O)_rR^{a2}R^{b2}, -
 (CR^{c2}R^{d2})_iP(O)(OR^{a2})(OR^{b2}), -(CR^{c2}R^{d2})_iCO₂R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iC(O)NR^{a2}R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}C(O)R^{b2}, -
 (CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}CO₂R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iOC(O)NR^{a2}R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}SO₂NR^{a2}R^{b2}, -
 20 NR^{a2}(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -O(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -S(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -S(O)_r(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -C(O)R^{a2}, -
 C(O)(CR^{c2}R^{d2})_iOR^{b2}, -C(O)(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -C(O)(CR^{c2}R^{d2})_iSR^{b2}, -C(O)(CR^{c2}R^{d2})_iS(O)_rR^{b2}, -CO₂R^{b2}, -
 CO₂(CR^{c2}R^{d2})_iC(O)NR^{a2}R^{b2}, -OC(O)R^{a2}, -CN, -C(O)NR^{a2}R^{b2}, -NR^{a2}C(O)R^{b2}, -OC(O)NR^{a2}R^{b2}, -NR^{a2}C(O)OR^{b2}, -
 NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}, -NR^{a2}S(O)_rR^{b2}, -CR^{a2}(=N-OR^{b2}), -C(=NR^{e2})R^{a2}, -C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}, -NR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}, -CHF₂,
 25 -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀ y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;

- 25 cada R^{a2} y cada R^{b2} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;

- 30 o R^{a2} y R^{b2} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contienen 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;

- 35 cada R^{c2} y cada R^{d2} son seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;

- 40 o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, independientemente seleccionado de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;

cada R^{e2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN y NO₂;

- 50 m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

n se selecciona de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

q se selecciona de 1, 2 y 3;

cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto más, la divulgación proporciona métodos para modular CDK4/6, que comprende administrar a un sistema o sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, modulando de ese modo dicho CDK4/6.

- 10 En otro aspecto más, se divulga un método para tratar, mejorar o prevenir una afección que responde a la inhibición de CDK4/6, que comprende administrar a un sistema o sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, tratando de ese modo dicha afección.

- 15 Alternativamente, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por CDK4/6. En realizaciones particulares, los compuestos de la divulgación pueden usarse solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una afección mediada por CDK4/6.

Alternativamente, se divulga un compuesto de fórmula (I) para tratar una afección mediada por CDK4/6.

Específicamente, la afección aquí incluyendo, pero no limitándose a, una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular.

- 20 Además, la divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno de proliferación celular, que comprende administrar a un sistema o sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones farmacéuticas del mismo, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, tratando de ese modo dicha afección.

- 25 Alternativamente, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno de proliferación celular. En ejemplos particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno proliferativo celular.

- 30 Específicamente, el trastorno proliferativo celular divulgado aquí incluye, pero no limitándose a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, renal, prostático, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

En los métodos anteriores para usar los compuestos de la divulgación, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse a un sistema que comprende células o tejidos, o a un sujeto que incluye un sujeto mamífero como un sujeto humano o animal.

Cierta terminología

- 35 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona experimentada en la técnica a la que pertenece el tema reivindicado.

En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos aquí, prevalecerán las de esta sección.

- 40 Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de ningún tema reivindicado. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe notarse que, como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También se debe tener en cuenta que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo" así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido" no es limitante. Del mismo modo, el uso del término "comprendiendo", así como otras formas, tales como "comprender", "comprende" y "comprendido" no es limitante.

- 50 La definición de términos químicos estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, IR y espectroscopía UV/Vis y farmacología, dentro de la habilidad de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química farmacéutica y medicinal descritas aquí son las conocidas en la técnica. Se pueden usar técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes. Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden realizar, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se logra comúnmente en la técnica o como

se describe aquí. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden realizarse generalmente de métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente especificación. A lo largo de la especificación, una persona experimentada en el campo puede elegir grupos y sustituyentes de estos para proporcionar unidades estructurales y compuestos estables.

Donde los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como ejemplo no limitante, CH_2O es equivalente a OCH_2 .

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término " C_{i-j} " indica un intervalo que incluye los puntos extremos, en donde i y j son enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-10} , C_{3-10} y similares.

El término "alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_6$, como en "alquilo C_{1-6} " se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_{1-8} " incluye, pero no limitándose a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o puenteado. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a diez átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, cada uno de los cuales consta de uno, dos o tres átomos de carbono, y cada uno une dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos. Ejemplos representativos de tales sistemas de anillo de cicloalquilo puenteados incluye, pero no limitándose a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). El cicloalquilo monocíclico y puenteado puede unirse a la unidad estructural molecular original a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

El término "alqueno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alqueno C_{2-6} " significa un radical alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero no limitándose a, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alqueno sustituido.

El término "alquino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un radical de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por lo tanto, "alquino C_{2-6} " significa un radical alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquino incluyendo, pero no limitándose a, etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquino puede contener enlaces triples y puede estar sustituida si se indica un grupo alquino sustituido.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un radical alquilo que está enlazado de manera sencilla a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi puede representarse como -O-alquilo. El término "alcoxi C_{1-10} " se refiere a un radical alcoxi que contiene de uno a diez átomos de carbono, que tiene unidades estructurales lineales o ramificadas. Los grupos alcoxi incluyen, pero no limitándose a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

El término "cicloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere al radical cicloalquilo que está enlazado de manera sencilla a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical cicloalcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical cicloalcoxi puede representarse como -O-cicloalquilo. "cicloalcoxi C_{3-10} " se refiere a un radical cicloalcoxi que contiene de tres a diez átomos de carbono. Los grupos cicloalcoxi incluyen, pero no limitándose a, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares.

El término "alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un radical alquilo que está enlazado de manera sencilla a un átomo de azufre. El punto de unión de un radical alquiltio a una molécula es a través del átomo de azufre. Un radical alquiltio puede representarse como -S-alquilo. El término "alquiltio C_{1-10} " se refiere a un radical alquiltio que contiene de uno a diez átomos de carbono, que tiene unidades estructurales lineales o ramificadas. Los grupos alquiltio incluyen, pero no limitándose a, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, hexiltio y similares.

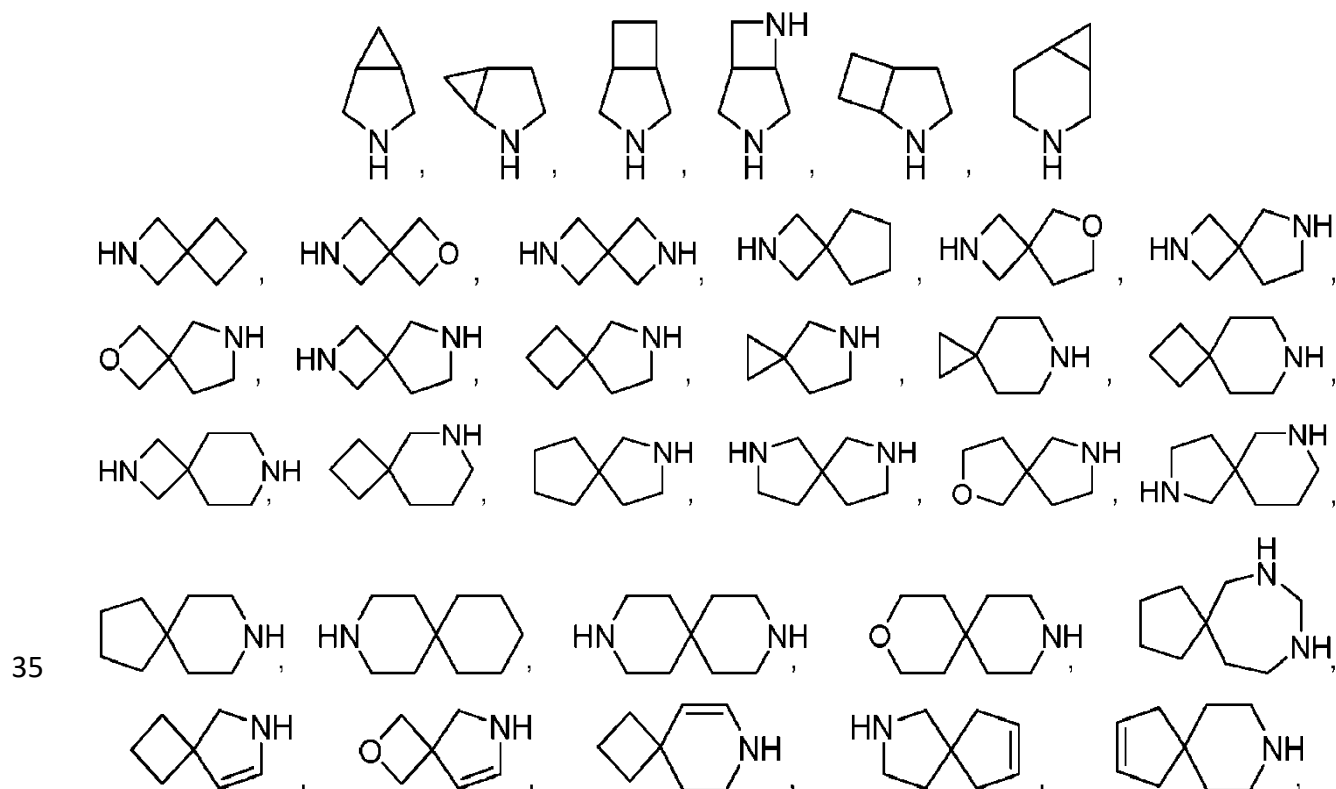
- El término "cicloalquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere al radical cicloalquilo que está enlazado de manera sencilla a un átomo de azufre. El punto de unión de un radical cicloalquiltio a una molécula es a través del átomo de azufre. Un radical cicloalquiltio puede representarse como -S-cicloalquilo. "C₃₋₁₀ cicloalquiltio" se refiere a un radical cicloalquiltio que contiene de tres a diez átomos de carbono. Los grupos cicloalquiltio incluyendo, pero no limitándose a, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclohexiltio y similares.
- El término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un radical alquilo que está enlazado de manera sencilla a un átomo de nitrógeno. El punto de unión de un radical alquilamino a una molécula es a través del átomo de nitrógeno. Un radical alquilamino puede representarse como -NH(alquilo). El término "alquilamino C₁₋₁₀" se refiere a un radical alquilamino que contiene de uno a diez átomos de carbono, que tiene unidades estructurales lineales o ramificadas. Los grupos alquilamino incluyen, pero no limitándose a, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, hexilamino y similares.
- El término "cicloalquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere al radical cicloalquilo que está unido por un solo átomo de nitrógeno. El punto de unión de un radical cicloalquilamino a una molécula es a través del átomo de nitrógeno. Un radical cicloalquilamino puede representarse como -NH(cicloalquilo). "C₃₋₁₀ cicloalquilamino" se refiere a un radical cicloalquilamino que contiene de tres a diez átomos de carbono. Los grupos cicloalquilamino incluyen, pero no limitándose a, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino y similares.
- El término "di(alquil)amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a dos radicales alquilo que están enlazados de manera sencilla a un átomo de nitrógeno. El punto de unión de un radical di(alquil)amino a una molécula es a través del átomo de nitrógeno. Un radical di(alquil)amino puede representarse como -N(alquilo)₂. El término "di(alquilo C₁₋₁₀)amino" se refiere a un radical di(alquilo C₁₋₁₀)amino en donde los radicales alquilo contienen cada uno independientemente de uno a diez átomos de carbono, que tienen unidades estructurales lineales o ramificadas.
- El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, abarca: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. En los casos donde el sustituyente arilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.
- Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión sea el anillo aromático carbocíclico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. El arilo, sin embargo, no abarca ni se solapa de ninguna manera con el heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define aquí.
- El término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a
- anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4 o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono; anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4 o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y
- anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.
- Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.
- Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no limitándose a, (numerados desde la posición de unión asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2, 4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.
- Otros grupos heteroarilo incluyen, pero no limitándose a, pirrolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo. Como con la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

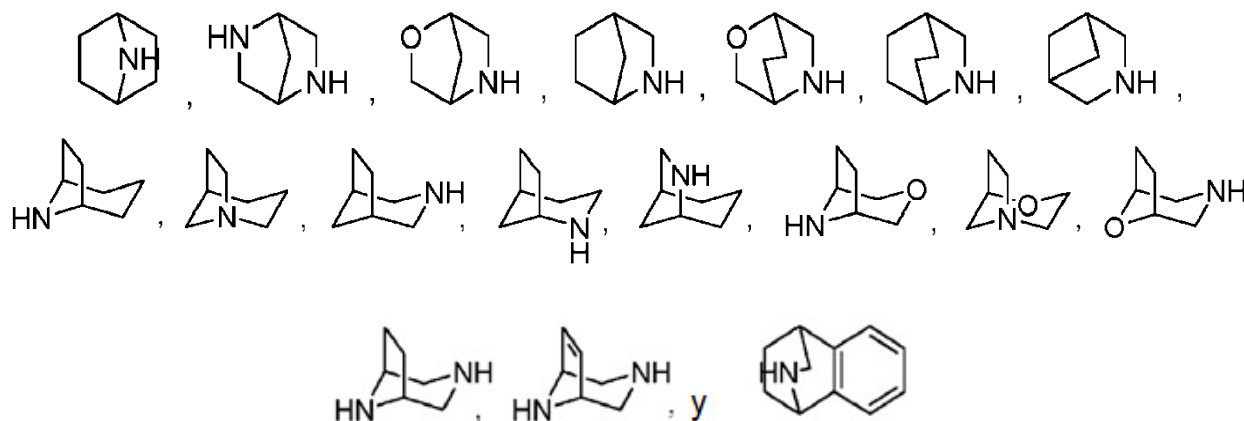
Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

- 5 En los casos donde el sustituyente heteroarilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático o del anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

El término "heterociclo", empleado solo o en combinación con otros términos (y variaciones de estos como "heterocíclico" o "heterocíclico") se refiere ampliamente a un anillo alifático único, generalmente con 3 a 12 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de uno o más, preferiblemente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Alternativamente, un heterociclo como se definió anteriormente puede ser un sistema de anillo multicíclico (por ejemplo, bicíclico) en el que dos o más anillos se pueden fusionar o puentear o formar un espiro juntos, en donde al menos uno de dichos anillos contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S fusionados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más dobles enlaces (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede estar sustituido por oxo. El punto de unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico, siempre que la unión resulte en la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que resulte en una estructura química estable. El heterociclo no se solapa con el heteroarilo.

Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo (como se numeran desde la posición de enlace con prioridad 1 asignada), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2,5-piperazinilo, 1,4-piperazinilo y 2,3-piridazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en donde se asigna prioridad 1 al oxígeno). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más unidades estructurales oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo. Los heterociclos bicíclicos incluyen, por ejemplo:





- 5 Como se usa aquí, "aril-alquilo" se refiere a una unidad estructural alquilo sustituida por un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen grupos bencilo, fenotilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilo tienen de 7 a 20 o de 7 a 11 átomos de carbono. Cuando se usa en la frase "aril alquilo C₁₋₄", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción arilo de la unidad estructural.
- 10 Como se usa aquí, "heterociclil-alquilo" se refiere a alquilo sustituido por heterociclilo. Cuando se usa en la frase "heterociclil-alquilo C₁₋₆", el término "C₁₋₆" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heterociclilo de la unidad estructural.
- 15 Como se usa aquí, "cicloalquil-alquilo" se refiere a alquilo sustituido por cicloalquilo. Cuando se usa en la frase "cicloalquilo C₃₋₁₀ alquilo C₁₋₄", el término "C₃₋₁₀" se refiere a la porción cicloalquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción alquilo de la unidad estructural, y el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción cicloalquilo de la unidad estructural.
- Como se usa aquí, "heteroaril-alquilo" se refiere a alquilo sustituido por heteroarilo. Cuando se usa en la frase "heteroaril-alquilo C₁₋₄", el término "C₁₋₄" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heteroarilo de la unidad estructural.
- 20 Para evitar dudas, la referencia, por ejemplo, a la sustitución de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo se refiere a la sustitución de cada uno de esos grupos individualmente, así como a las sustituciones de combinaciones de esos grupos. Es decir, si R¹ es aril-alquilo C₁₋₄, la porción arilo puede ser no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^x y la porción alquilo también puede ser no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^x.
- 25 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse, por ejemplo, de sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio y zinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse de sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en una o más estructuras cristalinas, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina y tripropilamina, trometamina.
- 30
- 35
- 40 Cuando el compuesto divulgado aquí es básico, las sales pueden prepararse usando al menos un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, seleccionado de ácidos inorgánicos y orgánicos. Dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, de ácidos acético, benenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, de los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

Los términos "administración de" y/o "administrando" de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable deben entenderse que significan proporcionar al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al individuo en necesidad reconocida de tratamiento.

5 El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de el al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, el veterinario, médico u otro clínico.

10 El término "composición" como se usa aquí pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con una composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

15 El término "farmacéuticamente aceptable" significa compatible con los otros ingredientes de la formulación y no inaceptablemente perjudicial para el receptor de esta.

20 El término "sujeto" como se usa aquí en referencia a individuos que padecen un trastorno, una afección y similares, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyendo, pero no limitándose a cualquier miembro de la clase Mamífero: humanos, primates no humanos como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos roedores, como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyendo, pero no limitándose a, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados aquí, el mamífero es un humano.

25 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" y otros equivalentes gramaticales como se usan aquí incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y son destinados a incluir profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

40 El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que puede emplearse comúnmente para bloquear o proteger una cierta funcionalidad mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsililo)etilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonilo)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfonilo)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver T. W. Greeno, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

50 El término "grupo protector de NH" como se usa aquí incluyendo, pero no limitándose a, tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, tert-amiloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)-benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltilio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsilil.

El término "grupo protector de C(O)OH" como se usa aquí incluyendo, pero no limitándose a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, tert-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano, 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y tert-butilmtoxifenilsililo.

El término "grupo protector de OH o SH" como se usa aquí incluyendo, pero no limitándose a, benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutylloxycarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alililoxicarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, tert-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencil (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y tert-butilmtoxifenilsililo.

Los isómeros geométricos pueden existir en los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según lo determinado por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como de configuración cis o trans. Además, la invención contempla los diversos isómeros y mezclas de estos que resultan de la eliminación de sustituyentes alrededor de un sistema de anillo de adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un solo anillo dentro de un sistema de anillo adamantano se designan como de configuración relativa Z o E. Para ejemplos, ver C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem 1998, 63, 2758-2760.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" son como se definen en las recomendaciones de IUPAC 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad más alta, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85-90 %, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95-99 %, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99 %. Por consiguiente, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos enriquecidos o etiquetados con isótopos

Los compuestos de la invención pueden existir en forma etiquetada o enriquecida con isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más abundantemente encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos como hidrógeno, carbono, nitrógeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyendo, pero no limitándose a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

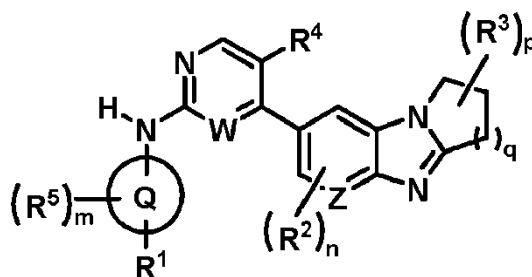
En otra realización, los compuestos etiquetados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos etiquetados con isótopos de esta invención pueden prepararse mediante los métodos generales bien conocidos por las personas que tienen experiencia ordinaria en la técnica. Dichos compuestos etiquetados con isótopos pueden prepararse convenientemente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Ejemplos divulgados aquí y los Esquemas sustituyendo un reactivo etiquetado con isótopos fácilmente disponibles por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden tratarse con reactivos etiquetados con isótopos para intercambiar un átomo normal con su isótopo, por ejemplo, el hidrógeno por deuterio puede intercambiarse por la acción de un ácido deuterado como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se divulgan procedimientos e intermedios relevantes, por ejemplo, en Lizondo, J et al, Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al, Org Lett, 5(7), 963 (2003); Publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los Estados Unidos Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

Los compuestos etiquetados con isótopos de la invención pueden usarse como estándares para determinar la efectividad de los inhibidores de CDK4/6 en ensayos de enlace. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la vía metabólica del compuesto original no etiquetado con isótopo (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y efectivos, ya sea porque el compuesto activo in vivo administrado al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto original demuestran ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol, 77, 79-88 (1999).

Además, los fármacos que contienen isótopos no radioactivos, como los fármacos deuterados llamados "fármacos pesados", pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de CDK4/6. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se llama enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, hasta aproximadamente el 100 % en moles. La sustitución de hasta aproximadamente el 15 % del átomo normal con un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluidos roedores y perros, con efectos adversos mínimos observados (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Se encontró que el reemplazo agudo de hasta 15 %-23 % en fluidos humanos con deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

El etiquetado con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas como pKa y la solubilidad de los lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región involucrada en una interacción ligando-receptor. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula etiquetada con isótopos estables son diferentes de las de una molécula no etiquetada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción importante: debido al aumento de masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique el isótopo pesado y otro átomo serán más fuertes que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o transformación enzimática lentificará dichas reacciones que pueden alterar potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia en relación con el compuesto no isotópico.

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q se selecciona de arilo y heteroarilo;

W se selecciona de N y CR⁶;

Z se selecciona de N y CR⁶;

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, CN, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril- alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^x;

cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A1}R^{B1}, -OR^{A1}, -SR^{A1}, -S(O)_rR^{A1}, -S(O)₂OR^{A1}, -OS(O)₂R^{B1}, -S(O)_rNR^{A1}R^{B1}, -P(O)_rR^{A1}R^{B1}, -P(O)(OR^{A1})(OR^{B1}), -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_rR^{B1}, -

- (CR^{C1}R^{D1})_iP(O)R^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iP(O)R^{A1}(OR^{B1}), -(CR^{C1}R^{D1})_iCO₂R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}C(O)R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}CO₂R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iOC(O)NR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}CONR^{A1}R^{B1}, -(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}SO₂NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -O(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -S(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, S(O)_i(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iNR^{A1}R^{B1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iOR^{B1}, -C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iSR^{B1}, C(O)(CR^{C1}R^{D1})_iS(O)_iR^{B1}, -CO₂R^{B1}, -CO₂(CR^{C1}R^{D1})_iC(O)NR^{A1}R^{B1}, -OC(O)R^{A1}, -CN, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -NR^{A1}CO₂R^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}S(O)_iR^{B1}, -CR^{A1}(=N-OR^{B1}), -C(=NR^{E1})R^{A1}, -C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclo, heterocicloalquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A2}R^{B2}, -OR^{A2}, -S(O)_iR^{A2}, -S(O)₂OR^{A2}, -OS(O)₂R^{B2}, -S(O)_iNR^{A2}R^{B2}, -P(O)R^{A2}R^{B2}, -P(O)(OR^{A2})(OR^{B2}), -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iOR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iSR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iS(O)_iR^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iP(O)R^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iP(O)(OR^{A2})(OR^{B2}), -(CR^{C2}R^{D2})_iCO₂R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iC(O)NR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}C(O)R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}CO₂R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iOC(O)NR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}CONR^{A2}R^{B2}, -(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}SO₂NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -O(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -S(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, S(O)_i(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iNR^{A2}R^{B2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iOR^{B2}, -C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iSR^{B2}, C(O)(CR^{C2}R^{D2})_iS(O)_iR^{B2}, -CO₂R^{B2}, -CO₂(CR^{C2}R^{D2})_iC(O)NR^{A2}R^{B2}, -OC(O)R^{A2}, -CN, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -NR^{A2}CO₂R^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}S(O)_iR^{B2}, -CR^{A2}(=N-OR^{B2}), -C(=NR^{E2})R^{A2}, -C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos R^X;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclo, heterocicloalquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A3}R^{B3}, -OR^{A3}, -SR^{A3}, -S(O)_iR^{A3}, -S(O)₂OR^{A3}, -OS(O)₂R^{B3}, -S(O)_iNR^{A3}R^{B3}, -P(O)R^{A3}R^{B3}, -P(O)(OR^{A3})(OR^{B3}), -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iOR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iSR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iS(O)_iR^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iP(O)R^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iP(O)(OR^{A3})(OR^{B3}), -(CR^{C3}R^{D3})_iCO₂R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iC(O)NR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}C(O)R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}CO₂R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iOC(O)NR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}CONR^{A3}R^{B3}, -(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}SO₂NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -O(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -S(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -S(O)_i(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -C(O)R^{A3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iOR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iSR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iS(O)_iR^{B3}, -CO₂R^{B3}, -CO₂(CR^{C3}R^{D3})_iC(O)NR^{A3}R^{B3}, -OC(O)R^{A3}, -CN, -C(O)NR^{A3}R^{B3}

cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

cada R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} , R^{B1} , R^{B2} , R^{B3} , R^{B4} , y R^{B5} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

o cada " R^{A1} y R^{B1} ", " R^{A2} y R^{B2} ", " R^{A3} y R^{B3} ", " R^{A4} y R^{B4} ", y " R^{A5} y R^{B5} ", junto con el átomo o átomos al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 12, o 3 grupos R^X ;

cada R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} , R^{C5} , R^{D1} , R^{D2} , R^{D3} , R^{D4} , y R^{D5} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X ;

o " R^{C1} y R^{D1} ", " R^{C2} y R^{D2} ", " R^{C3} y R^{D3} ", " R^{C4} y R^{D4} ", y " R^{C5} y R^{D5} " junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 12 o 3 grupos R^X ;

cada R^{E1} , R^{E2} , R^{E3} , R^{E4} , y R^{E5} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -C(O)R^{a2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, y -C(O)NR^{a2}R^{b2};

cada R^X se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, halógeno, -NO₂, -NR^{a1}R^{b1}, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -S(O)_rR^{a1}, -S(O)₂OR^{a1}, -OS(O)₂R^{b1}, -S(O)_rNR^{a1}R^{b1}, -P(O)_rR^{a1}R^{b1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{b1}), -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iOR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iSR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iS(O)_rR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iP(O)_rR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iP(O)(OR^{a1})(OR^{b1}), -(CR^{c1}R^{d1})_iCO₂R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iC(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}C(O)R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}CO₂R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iOC(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}SO₂NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -O(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -S(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -S(O)_r(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -C(O)R^{a1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iOR^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iSR^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iS(O)_rR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -CO₂(CR^{c1}R^{d1})_iC(O)NR^{a1}R^{b1}, -OC(O)R^{a1}, -CN, -C(O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(O)R^{b1}, -OC(O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(O)OR^{b1}, -NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}S(O)_rR^{b1}, -CR^{a1}(=N-OR^{b1}), -C(=NR^{e1})R^{a1}, -C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y ;

cada R^{a1} y cada R^{b1} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y ;

o R^{a1} y R^{b1} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 12, o 3 grupos R^Y ;

cada R^{c1} y cada R^{d1} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^Y ;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^Y ;

cada R^{e1} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -C(O)R^{a2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, y -C(O)NR^{a2}R^{b2};

R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, halógeno, -NO₂, -NR^{a2}R^{b2}, -OR^{a2}, -SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -S(O)₂OR^{a2}, -OS(O)₂R^{b2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, -P(O)_rR^{a2}R^{b2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{b2}), -(CR^{c2}R^{d2})_iNR^{a2}R^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iOR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iSR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iS(O)_rR^{b2}, -(CR^{c2}R^{d2})_iP(O)_rR^{a2}R^{b2}, -

- $(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a2}})(\text{OR}^{\text{b2}})$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{CO}_2\text{R}^{\text{b2}}$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$,
 $(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{b2}}$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$,
 $\text{NR}^{\text{a2}}(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{O}(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{S}(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{S}(\text{O})_i(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}$,
 $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{OR}^{\text{b2}}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{SR}^{\text{b2}}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{b2}}$,
 $\text{CO}_2(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_i\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b2}}$,
 $\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{CR}^{\text{a2}}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{b2}})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$, $-\text{CHF}_2$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, y $-\text{OCF}_3$, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son
sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados
independientemente de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi
C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀ y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;
cada R^{a2} y cada R^{b2} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀,
cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀,
alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo
C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio,
cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al
menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN,
amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio
C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;
o R^{a2} y R^{b2} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
contienen 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y
opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halógeno,
alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio
C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;
cada R^{c2} y cada R^{d2} son seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀,
alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio
C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, di(alquilo C₁₋₁₀)amino, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-
alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi,
alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen
con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de
OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀,
alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;
o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que
contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente
sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, independientemente seleccionado de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C₁₋₁₀,
alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, cicloalquiltio C₃₋₁₀,
alquilamino C₁₋₁₀, cicloalquilamino C₃₋₁₀, y di(alquilo C₁₋₁₀)amino;
cada R^{e2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN y NO₂;
m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;
n se selecciona de 0, 1 y 2;
p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
q se selecciona de 1, 2 y 3;
cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;
cada t se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4.
2. Un compuesto de 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es heteroarilo.
3. Un compuesto de 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q se selecciona de piridinilo,
pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.
4. Un compuesto de 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q se selecciona de piridinilo y
pirimidinilo.
5. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es N.
6. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es CR⁶.
7. Un compuesto de 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es CH.

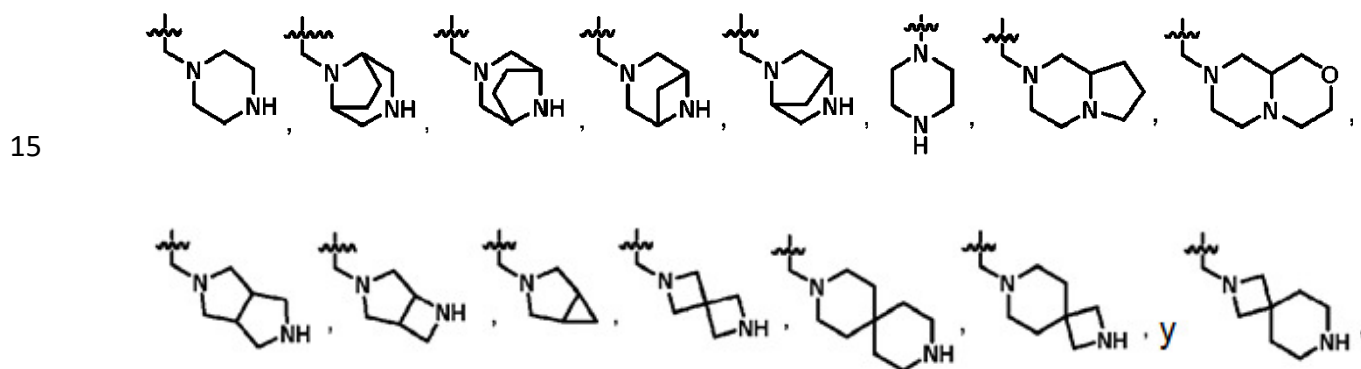
8. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z se selecciona de N y CR⁶, en donde R⁶ se selecciona de hidrógeno y halógeno.

9. Un compuesto de 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z se selecciona de N, CH y CF.

5 10. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo y heterociclilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X.

10 11. Un compuesto de 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo y heterociclilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, halógeno -NR^{a1}R^{b1}, -OR^{a1}, -S(O)_nR^{a1}, -S(O)_nNR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_nNR^{a1}R^{b1}, y -(CR^{c1}R^{a1})_nOR^{b1}, en donde alquilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^Y.

12. Un compuesto de 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de



que están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre metilo, etilo, -NH₂ y -OH.

20 13. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno.

14. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀, o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 7 miembros, en donde alquilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^X.

25 15. Un compuesto de 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es alquilo C₁₋₁₀ o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 miembros, en donde alquilo C₁₋₁₀ es no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^X.

30 16. Un compuesto de 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ se selecciona de metilo, hidroximetilo, metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 miembros.

17. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de halógeno y CN.

18. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es flúor.

35 19. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es hidrógeno.

20. Un compuesto de uno cualquiera de 1 a 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 1.

21. Un compuesto, seleccionado de

40 (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,

- (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,
- (S)-(7-(2-((5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,
- 5 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 30 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 35 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

- (S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 15 N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,

- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 10 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 15 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 20 N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 25 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 30 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 35 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 20 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 30 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 (R)-N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

- (R)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 15 N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

- N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5 N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina
- 20 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 25 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 N-(5-((6-etil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-(((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-(((3aR,6aS)-3a,6a-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 45 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((3aR,6aS)-3a,5,6a-trimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

- N-(5-(((3aR,6aS)-5-etil-3a,6a-dimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((6-etil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (7R,8aS)-2-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)octahidropirrol[1,2-a]pirazin-7-ol,
- 15 3-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 25 (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina,
- 45 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina,

- N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina,
- N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-(piperazin-1-il)metil)pirimidin-2-amina,
- 5 N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-2-amina,
- 5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina,
- 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina,
- 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina,
- 15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 1-21, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En aún otro de sus aspectos, se proporciona un kit que comprende un compuesto de uno cualquiera de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el que se administrará la composición, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones sobre cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.
- 20 En aún otro de sus aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto de uno cualquiera de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y materiales de embalaje. En una variación, el material de embalaje comprende un recipiente para alojar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el que se administrará el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones con respecto a cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.
- 25 En otro de sus aspectos, se proporciona un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 En otro de sus aspectos, se proporciona un método para inhibir una quinasa CDK4/6 que comprende poner en contacto la CDK4/6 con un compuesto de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En otro de sus aspectos, se proporciona un método para inhibir un CDK4/6 que comprende hacer que un compuesto de uno cualquiera de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, esté presente en un sujeto para inhibir el CDK4/6 in vivo.
- 35 En otro de sus aspectos, se proporciona un método para inhibir CDK4/6 que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe el CDK4/6 in vivo, siendo el segundo compuesto un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 1-21.
- 40 En otro de sus aspectos, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para el cual un CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, comprendiendo el método causar que un compuesto de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, esté presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.
- 45 En otro de sus aspectos, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para el cual un CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe el CDK4/6 in vivo. Se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser el primer o el segundo compuesto.
- 50 En una variación de cada uno de los métodos anteriores, el estado de la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovárico, próstata, colorrectal, epidermoide, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la

- piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatitis enfermedad del riñón; dolor; prevenir la implantación de blastocitos; tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria aguda y crónica como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide); asma; quimiotaxis de neutrófilos (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y artritis inflamatoria); shock séptico; enfermedades mediadas por células T donde la supresión inmune sería de valor (por ejemplo, la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide); aterosclerosis; inhibición de las respuestas de queratinocitos a cócteles de factor de crecimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades.

En otro de sus aspectos, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una mutación en el gen CDK4/6 contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad que incluye, por ejemplo, cáncer de mama, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros tipos de tumores.

- En aún otro de sus aspectos, la presente divulgación se relaciona con el uso de un compuesto de cualquiera de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro de sus aspectos, la presente divulgación se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones en la fabricación de un medicamento para inhibir un CDK4/6.

- En otro de sus aspectos, la presente divulgación se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual un CDK4/6 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad.

Administración y composiciones farmacéuticas

- En general, los compuestos de la divulgación se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario, la dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

- En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosificaciones diarias de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, o más particularmente, de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1000 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

- Los compuestos de la divulgación pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional; por ejemplo, enteralmente, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables; o tópicamente, por ejemplo, en forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitarias para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

- En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, que incluyen suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador tal como manitol, se pueden preparar dispersiones o suspensiones antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Los conservantes adecuados incluyendo, pero no limitándose a, antioxidantes tales como ácido ascórbico o microbicidas, tales como ácido sórbico o ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes que aumentan la viscosidad, que incluyen, pero no limitándose a, carboximetilcelulosa

de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (monooleato de polioxietilen(20)sorbitano).

5 Las suspensiones en aceite pueden comprender como componente oleoso los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, de 12 a 22 átomos de carbono. Los ésteres de ácidos grasos líquidos adecuados incluyendo, pero no limitándose a, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcido, ácido brasídico y ácido linoleico, y si se desea, puede contener antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-tert-butil-hidroxitolueno. El componente de alcohol de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono, di o trivalente. Los componentes de alcohol adecuados incluyendo, pero no limitándose a metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o isómeros de los mismos; glicol y glicerol.

15 Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyendo, pero no limitándose a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375, (polioxietilenglicerol), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de albaricoque y que contienen glicéridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y que comprenden glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles en GaKefosse, Francia) y/o MIGLYOL® 812 (triglicérido de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C8 a C12 de Hüls AG, Alemania) y aceites vegetales como el aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, y si se desea, granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla o gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

25 Los portadores adecuados incluyendo, pero no limitándose a, agentes de relleno, tales como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato de hidrógeno de calcio, y también aglomerantes, como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o, si se desea, desintegradores, como los almidones mencionados anteriormente, almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, o derivados del mismo.

30 Los núcleos de los comprimidos pueden proporcionarse con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso, inter alia, de soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, para fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

35 Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden incluir cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas selladas blandas que comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con agentes de relleno, como almidón de maíz, aglomerantes y/o deslizantes, como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, el ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácido graso de etileno o propilenglicol, a los cuales también se puede agregar estabilizadores y detergentes, por ejemplo, del tipo de polioxietilensorbitano de éster de ácido graso.

40 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal son, por ejemplo, supositorios que comprenden una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles o alcoholes superiores.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El ingrediente activo, opcionalmente junto con los excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede convertirse en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Las soluciones como las que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables se lleva a cabo generalmente bajo condiciones estériles, como es el rellenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

La divulgación también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la divulgación como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

5 Terapias combinadas

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la divulgación pueden administrarse como la única terapia, o junto con otro agente o agentes terapéuticos.

Por ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico general para el individuo es mejorado). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un individuo puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico que también tiene un beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en un tratamiento para la gota que implica la administración de uno de los compuestos descritos aquí, puede producirse un mayor beneficio terapéutico al proporcionar también al individuo otro agente terapéutico para la gota. O solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un individuo al recibir uno de los compuestos descritos aquí es náuseas, entonces puede ser apropiado administrar un agente contra las náuseas en combinación con el compuesto. O, la terapia o terapias adicionales incluyendo, pero no limitándose a, fisioterapia, psicoterapia, radioterapia, aplicación de compresas en un área enferma, descanso, dieta alterada y similares. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el individuo puede ser aditivo de las dos terapias o el individuo puede experimentar un beneficio sinérgico.

En los casos en que los compuestos descritos aquí se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos descritos aquí pueden administrarse en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, o debido a diferentes características físicas y químicas, pueden administrarse por una ruta diferente. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí pueden administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de estos, mientras que el otro agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. Por lo tanto, los compuestos descritos aquí pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dosificarse por separado a otros agentes terapéuticos.

Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se usan con agentes alquilantes, inhibidores de angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de aurora quinasa, otros inhibidores de promotores de apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (acoplador de células T bi-específicas), conjugados de fármacos de anticuerpos, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor de leucemia viral oncogén homólogo (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalados, inhibidores de la quinasa, inhibidores de la quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de los diana de rapamicina de mamíferos, microARNs, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno, proteínas de enlace multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), inhibidores de la poli ADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinositida-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptores de tirosina quinasa, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, pequeños ácidos ribonucleicos inhibidores (ARNsi), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa y similares, y en combinación con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a las células T a atacar las células cancerosas al enlazar simultáneamente las dos células. La célula T luego ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adcatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitado por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por la exocitosis de los componentes del gránulo citolítico, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría mejorar los efectos citotóxicos provocados por las células T cuando son direccionadas a las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158(12), 5783).

Los ARNsi son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no eliminan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, ribonucleótidos 2'-metoxietilo, combinaciones de estos y similares. El ARNsi puede tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas simples/dobles, protuberancias, mellas/aperturas, incongruencias) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento genético activo. Un ARNsi de doble cadena (ARNds) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena

(extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena sentido y/o la antisentido, así como también presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada.

Por ejemplo, se ha demostrado que el ARNsi direccionado a Mcl-1 mejora la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 y referencias de este).

Las proteínas de enlace multivalentes son proteínas de enlace que comprenden dos o más sitios de enlace a antígeno. Las proteínas de enlace multivalentes están manipuladas para tener los tres o más sitios de enlace a antígeno y, en general, no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de enlace multiespecífica" significa una proteína de enlace capaz de enlazar dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de enlace de dominio variable dual (DVD) son proteínas de enlace tetravalentes o multivalentes que enlazan proteínas que comprenden dos o más sitios de enlaces a antígeno. Dichos DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de enlazar a un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de enlazar a dos o más antígenos). Las proteínas de enlace DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se denominan DVD Ig. Cada mitad de un DVD Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de enlace a antígeno. Cada sitio de enlace comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicados en el enlace a antígeno por sitio de enlace a antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostallicina, busulfano, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de tirosina quinasa (Tie-2) del receptor endotelial específico, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento de insulina 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular tirosina quinasa (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-P-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN® (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribosida, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de la quinasa aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la Aurora quinasa A, inhibidores específicos de la Aurora quinasa B e inhibidores de la pan-Aurora quinasa y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen (Bcl-2 oligonucleótido de direccionamiento antisentido)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetil amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)-sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitino), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXI A® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoyl)-1H-pirrol, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, immuno liposomas anti-EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- 5 Los inhibidores de receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK- 165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen el depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 10 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo humano recombinante a HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- 15 Los conjugados de fármacos con anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares. Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAILO, anticuerpos u otros agentes que direccionan a TRAILO o receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 20 Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCBO 18424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- 25 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, que incluyen PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (difunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (quetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (quetorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- 30 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- Los inhibidores de la quinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.
- 35 Los inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) incluyen wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- 40 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares. Los antibióticos incluyen antibióticos de intercalación aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, adriamicina, BLENOXANE®(bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 45 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etoposida, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarbutin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecan y similares.
- 50

Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGFIR, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos CD20 tipos I y II y similares.

- 5 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, desloreline, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fandrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORIL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

- 15 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no limitándose a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares. Los inhibidores de proteasoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

- 20 Los ejemplos de inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunoestimulantes. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE® (interferón gamma-lb) o interferón gamma-nl, combinaciones de estos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN-a), BAM-002 (glutathione oxidada), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, leucocito alfa interferón, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gentuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtuzumab (Y-muHMFGL), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargamostim, sizofilan, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette- Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) y similares.

- 25 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares para dirigirlos a que tengan actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATIL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptapurina).

- 40 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

- 45 Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 como MLN4924 y similares. Los compuestos de esta invención también pueden usarse como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.

- 50 Adicionalmente, compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli Lpoli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), cachectina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLINO® (histamina diclorhidrato), CERVARIX® (vacuna contra el virus de papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxi doxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionada a través de un conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo,

EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposoma T4N5), discodermolida, DX-8951f (exatecan mesilato), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante contra el virus de papiloma humano cuadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna contra gangliosido conjugado), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferon-a, interferon-y, JUNO VAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5, folato de 10-metilenotetrahidro, miltefosina (hexadecilfosfolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima de ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna contra IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular con base en anticuerpo), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponins aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargaso, PEG Interferon A, fenoxodiol, procabazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurosopores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA®(canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn- KLH), timitac (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridil)quinazolina diclorhidrato), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral-a), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoina (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríóxido arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta de celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafm gadolinium), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendronico), zorubicina y similares.

Ejemplos

Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, se observa que el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede sintetizarse por otras rutas sintéticas que otros puedan idear.

Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de fórmula (I) tienen átomos con uniones a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la recitación de un compuesto pretende abarcar todos los diferentes estereoisómeros posibles.

El al menos un compuesto de fórmula (I) también se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre del al menos un compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del al menos un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de ácido libre del al menos un compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o intermedios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente del mismo mediante tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente del mismo, por ejemplo, tratando con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos del al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse por métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar tratando una forma no oxidada del compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido metacloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado como el diclorometano) a aproximadamente 0 a 80 °C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) en una forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos de fórmula (I), por ejemplo, tratando con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro y similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso y similares) a 0 a 80 °C.

Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greeno, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

- 5 Como se usa aquí, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas estándar de una letra o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Por ejemplo, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y en toda la especificación: g (gramos); mg (miligramos); L (litros); mL (mililitros); μ L (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (milimolar); i.v. (intravenoso); Hz (hercios); MHz (megahercios); mol (moles); mmol (milimoles); r.t. (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); mp (punto de fusión); TLC (cromatografía en capa fina); Rt (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); EtOH (etanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhidrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (sulfóxido de dimetilo); EtOAc (acetato de etilo); PE (éter de petróleo) DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMPU (N,N'-dimetilpropileno urea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (clorofornato de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOSu (N-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); Et₂O (diethyl éter); EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidaclohidrato); BOC (tert-butiloxycarbonil); FMOC (9-fluorenilmetoxycarbonil); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxycarbonil); Ac (acetil); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo); TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo); TBSCl (tert-Butilclorodimetilsilano); TsOH (ácido 4-metilbencenosulfónico); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DHP (3,4-Dihidro-2H-pirano); Me (metilo); OMe (metoxi); Et (etilo); tBu (tert-butilo); HPLC (cromatografía líquida a alta presión); BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico); TBAF (fluoruro tetra-n-butilamonio); m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzóico); IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro).

Las referencias a éter o Et₂O son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a t.a. a menos que se indique lo contrario.

- 30 Los espectros de ¹H RMN se registraron en un Varian Mercury Plus 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

- 35 Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de pureza del compuesto se obtuvieron en un sistema de cuadrupolo simple Shimadzu LC/MS equipado con fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector UV (220 y 254 nm) y detector de dispersión de luz por evaporación (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en placas de gel de sílice Superchemgroup de 0.25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5 %, ninhidrina o solución de p-anisaldehído. La cromatografía en columna instantánea se realizó sobre gel de sílica (malla 200-300, rama de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd).

Esquemas sintéticos

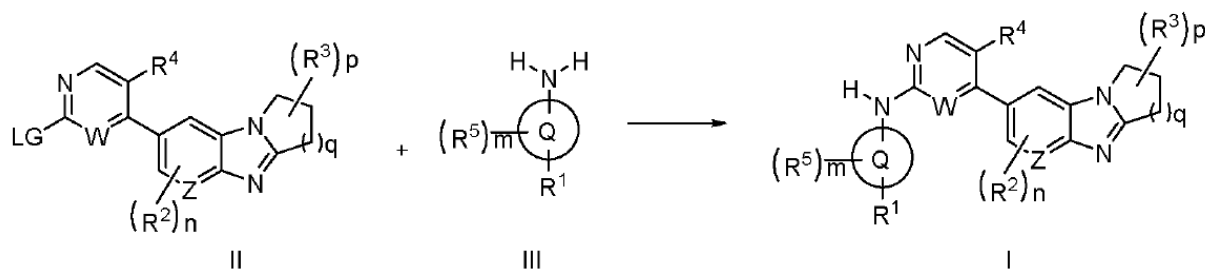
- 40 Al menos un compuesto de fórmula I o II y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede sintetizarse de acuerdo con una variedad de esquemas de reacción. Algunos esquemas ilustrativos se proporcionan a continuación y en los ejemplos. Las personas experimentadas en la técnica podrían idear fácilmente otros esquemas de reacción en vista de la presente divulgación.

- 45 En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, donde se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos, ver T.W. Greeno y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

- 50 Los métodos sintéticos para preparar los compuestos de la presente divulgación se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden hacerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra aquí.

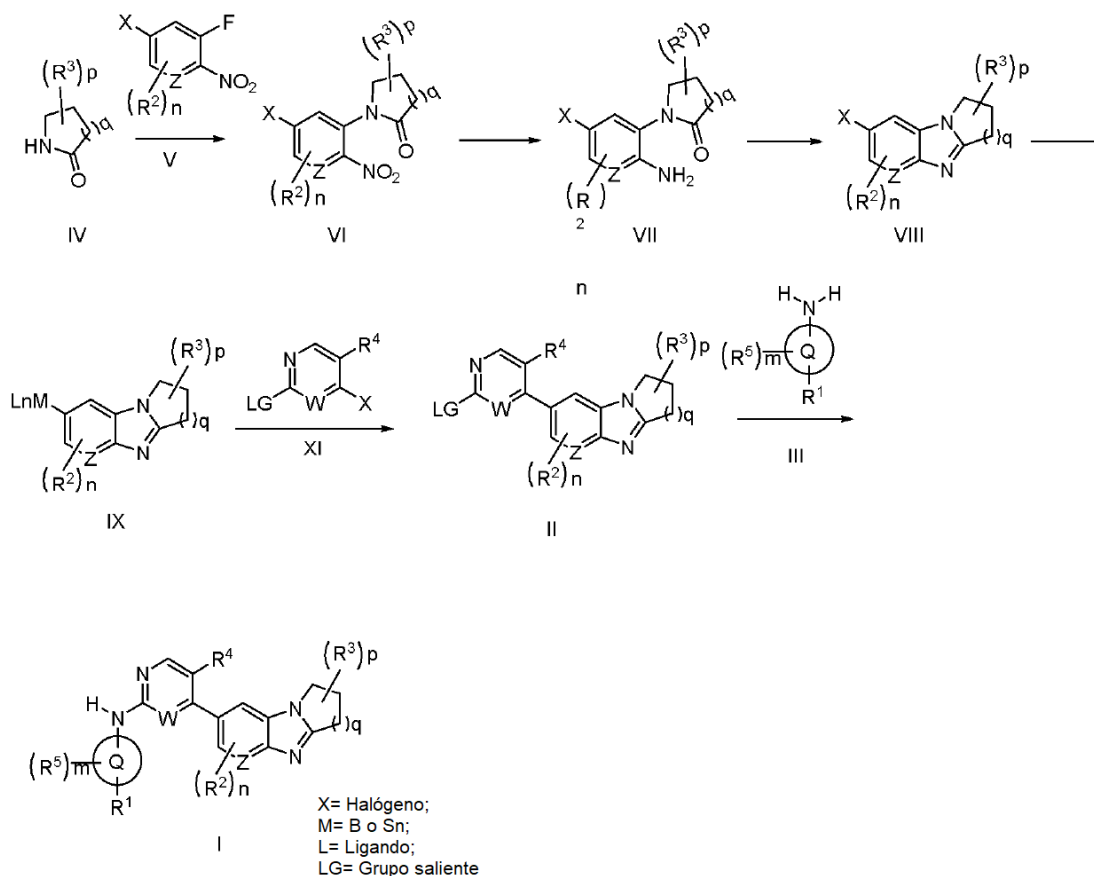
Los intermedios mostrados en los siguientes esquemas son conocidos en la literatura o pueden prepararse mediante una variedad de métodos familiares para las personas experimentadas en la técnica.

- 55 Como una ilustración, una de las metodologías sintéticas del compuesto de fórmula I de la presente divulgación se describe en el Esquema 1. Como se muestra en el Esquema, el compuesto de fórmula I puede ensamblarse a partir de intermedios II y arilamina III, cuyo acoplamiento dará fácilmente el compuesto de fórmula I bajo condiciones de acoplamiento tales como reacciones de Buchwald u otras condiciones conocidas en la técnica.



Esquema 1

Como una ilustración de la preparación del compuesto de fórmula I, se muestra una ruta sintética en el Esquema 2. El acoplamiento de lactama IV con fluoronitroareno V en presencia de una base como NaH en un disolvente polar como DMF conduce a arilo lactama VI. La reducción del grupo nitro en la arillactama VI proporciona analina VII que se transforma adicionalmente en VIII a través de una reacción de ciclación intramolecular catalizada por un ácido como HOAc en un disolvente como el tolueno. La conversión del grupo haluro en VIII en un grupo metálico como B o Sn bajo condiciones típicas de transmetalización da IX. El intermedio II se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición de IX con XI. La reacción del intermedio II con amino-areno como los de fórmula III usando condiciones de acoplamiento tales como la reacción de aminación de Buchwald o las condiciones de aminación conocidas en la literatura conduce al compuesto de fórmula I.



Esquema 2

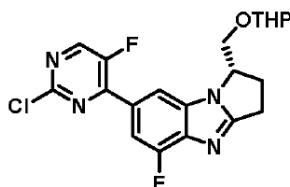
En algunos casos, el orden de llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención

pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Preparación de intermedios

Intermedio A

- 5 (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A)



Intermedio A

(S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (A-1)

- 10 A una solución de etil L-pirolglutamato disponible comercialmente (5.2 g, 33.1 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió NaBH₄ (2.5 g, 65.8 mmol) en porciones a 0 °C durante 0.5 h, luego la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. A la mezcla se le añadió ácido acético (4.5 mL) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 0.5 h, se filtró a través de celita y se lavó con EtOH (60 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica (eluyente: DCM/MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (A-1). MS-ESI (m/z): 116[M+1]⁺.

- 15 (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2)

- A una solución de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (A-1) (500 mg, 4.35 mmol), imidazol (650 mg, 9.57 mmol) y DMAP (16 mg, 0.13) en DCM (15 mL) se añadió una solución de TBSCl en DCM (2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar el compuesto del título (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2). MS-ESI (m/z): 230 [M+1]⁺.

- 20 (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3)

- A una solución de (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2) (860 mg, 3.74 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (180 mg, 4.49 mmol, 60 % en aceite) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 30 min. Se añadió una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzono (890 mg, 3.74 mmol) disponible comercialmente a t.a., y la solución resultante se agitó a t.a. durante 1 h. más. Se añadió agua (30 mL) para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con EtOAc/PE (1:5) para dar el compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3). MS-ESI (m/z): 447 [M+1]⁺.

- 30 (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4)

- Una suspensión de (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3) (200 mg, 0.45 mmol), polvo de hierro (124 mg, 2.21 mmol), NH₄Cl (72 mg, 1.36 mmol) y agua (1.2 mL) en EtOH (4 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celita y se lavó con MeOH (30 mL). El filtrado se concentró, se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó secuencialmente con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4). MS-ESI (m/z): 417 [M+1]⁺.

- 35 (S)-7-bromo-1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-5)

- Una solución de (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) (200 mg) en ácido acético (2.4 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con EtOAc/DCM (1:30) para dar el compuesto del título (S)-7-bromo-1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-5). MS-ESI (m/z): 399 [M+1]⁺.

(S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (A-6)

A una solución de (S)-7-bromo-1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-5) (178 mg, 0.45 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió HCl concentrado (0.3 mL), y la mezcla se agitó a t.a. por 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3×20 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (A-6). MS-ESI (m/z): 285 [M+1]⁺.

(1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7)

Una mezcla de (S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (A-6) (130 mg, 0.45 mmol), DHP (445 mg, 5.3 mmol) y TsOH (8.7 mg, 0.046 mmol) en DCM (13 mL) se agitó a t.a. por 72 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ saturado (100 mL) y se extrajo con DCM (2×50 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con EtOAc/PE (3:2) para dar el compuesto del título (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7). MS-ESI (m/z): 369 [M+1]⁺.

(1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-8)

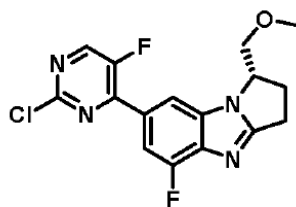
Una mezcla de (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) (140 mg, 0.378 mmol), bis(pinacolato)diboron (144 mg, 0.568 mmol), diacetato de paladio (8.5 mg, 0.038 mmol), triclorohexilfosfina (21 mg, 0.076 mmol), y acetato de potasio (111 mg, 1.135 mmol) en DMSO (2.1 mL) se agitó a 100 °C por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3×30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3×30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con EtOAc/PE (1:99~1:50) para dar el compuesto del título (1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-8). MS-ESI (m/z): 417 [M+1]⁺.

(1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-((1-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (126 mg, 0.756 mmol), (1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-8) (270 mg, 0.378 mmol), carbonato de sodio (120 mg, 1.134 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (27 mg, 0.038 mmol), agua (1 mL) y 1,2-dimetoxietano (2.5 mL) se agitó a 80 °C por 3.5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3×30 mL). Los extractos se lavaron con agua (3×30 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílica eluyendo con EtOAc/DCM (1:30) para dar el compuesto del título (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A). MS-ESI (m/z): 421 [M+1]⁺.

Intermedio B

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio B)



Intermedio B

(S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-1)

El compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-1) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-6 por sustitución de (S)-7-bromo-1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-5) con (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3). MS-ESI (m/z): 333 [M+1]⁺.

(S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-2)

El compuesto del título (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-2) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-4 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)-metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-1). MS-ESI (m/z): 303 [M+1]⁺.

5 (S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (B-3)

El compuesto del título (S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo-[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (B-3) (400 mg, 92 %) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) con (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-2). MS-ESI (m/z): 285 [M+1]⁺.

10 (S)-7-bromo-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (B-4)

A una suspensión de (S)-(7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo-[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (B-3) (400 mg, 1.40 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (112 mg, 2.80 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. por 1 h. Se añadió MeI (400 mg, 2.80 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a t.a. por 2 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Los extractos se lavaron con agua (2x40 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con EtOAc/PE (1:2) para dar el compuesto del título (S)-7-bromo-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (B-4). MS-ESI (m/z): 299 [M+1]⁺.

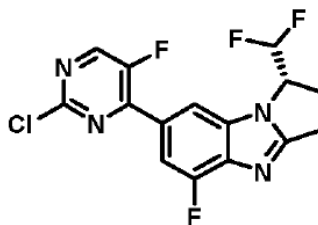
15

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio B)

20 El compuesto del título (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo [1,2-a]imidazol (Intermedio B) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio A reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con (S)-7-bromo-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (B-4). MS-ESI (m/z): 351 [M+1]⁺.

Intermedio C

25 (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio C)



Intermedio C

(S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidina-2-carbaldehído (C-1)

30 A una solución de IBX (560 mg, 2.0 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió una solución de (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-1) (372 mg, 1.12 mmol) en DMSO (15 mL) lentamente, y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ saturado (3x50 mL), agua (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidina-2-carbaldehído (C-1). MS-ESI (m/z): 331 [M+1]⁺.

35 (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(difluorometil)pirrolidin-2-ona (C-2)

A una solución de (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidina-2-carbaldehído (C-1) (325 mg, 0.98 mmol) en DCM (16 mL) se añadió DAST (90 mg, 4.9 mmol) gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. A esto se añadió MeOH (1 mL) a 0 °C para interrumpir la reacción seguido de agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(difluorometil)pirrolidin-2-ona (C-2). MS-ESI (m/z): 353 [M+1]⁺.

40

(S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (C-3)

El compuesto del título (S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (C-3) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)-oxi)-metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(difluorometil)pirrolidin-2-ona (C-2). MS-ESI (m/z): 305 [M+1]⁺.

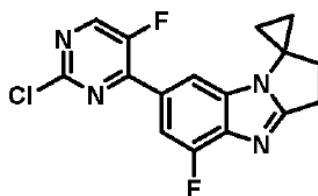
- 5 (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio C)

El compuesto del título (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo [1,2-a]imidazol (Intermedio C) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio A reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con (S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (C-3). MS-ESI (m/z): 351 [M+1]⁺.

10

Intermedio D

7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (Intermedio D)



Intermedio D

- 15 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-1)

A una solución de metil 3-cianopropionato (2.0 g, 17.7 mmol) disponible comercialmente y tetraisopropanolato de titanio (1.0 g, 3.5 mmol) en éter dietílico (80 mL) se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en éter dietílico, 13 mL) gota a gota a t.a. bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, y se añadió agua (1.0 mL) para interrumpir la reacción. Los sólidos se filtraron y la torta del filtro se lavó con éter dietílico (40 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-1). MS-ESI (m/z): 112 [M+1]⁺.

20

4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-2)

A una solución de 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-1) (200 mg, 1.79 mmol) en dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (107 mg, 2.68 mmol, 60 % en aceite) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 30 min. Se añadió una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoato disponible comercialmente (423 mg, 1.79 mmol) a t.a., y la solución resultante se agitó a t.a. por otra 1 h. Se añadió agua (30 mL) para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título 4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-4-azaspiro [2.4]heptano-5-ona (D-2). MS-ESI (m/z): 329, 331 [M+1]⁺.

25

30

4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-3)

Una suspensión de 4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-2) (300 mg, 1.00 mmol), polvo de hierro (337 mg, 6.00 mmol), cloruro de amonio (106 mg, 2.00 mmol) y agua (2.5 mL) en etanol (10 mL) se agitó a 80 °C por 2 h. Los sólidos se filtraron mediante celita, y la torta del filtro se lavó con metanol (30 mL). El filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó secuencialmente con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto del título 4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-3). MS-ESI (m/z): 299, 301 [M+1]⁺.

35

7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-4)

40

Una solución de 4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (D-3) (260 mg, 0.93 mmol), ácido acético (1 mL) en tolueno (10 mL), se agitó a 110 °C por 16 h. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (1:30) para dar el compuesto del título 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-4). MS-ESI (m/z): 281, 283 [M+1]⁺.

5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-5)

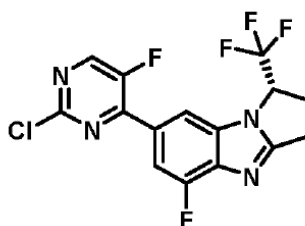
Una mezcla de 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]-imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-4) (240 mg, 0.85 mmol), bis(pinacolato)diboron (325 mg, 1.28 mmol), diacetato de paladio (19 mg, 0.085 mmol), triciclohexil fosfina (48 mg, 0.171 mmol) y acetato de potasio (251 mg, 2.56 mmol) en dimetil sulfóxido (3 mL) se agitó a 100 °C por 2 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:99~1:50) para dar el compuesto del título 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-5). MS-ESI (m/z): 329 [M+1]⁺.

7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (Intermedio D)

Se burbujeó nitrógeno en una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (183 mg, 1.10 mmol), carbonato de sodio (155 mg, 1.47 mmol) en agua (2 mL) y se añadió 1,2-dimetoxietano (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (51 mg, 0.073 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y una solución de 5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (D-5) (241 mg, 0.73 mmol en 1,2-dimetoxietano (2 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 80 °C por 3 h, y se enfrió a t.a. Luego se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (1:30) para dar el compuesto del título 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (Intermedio D). MS-ESI (m/z): 333 [M+1]⁺.

Intermedio E

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio E)



Intermedio E

(S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-1)

A una solución de (S)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (145 mg, 0.95 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se añadió NaH (57 mg, 1.42 mmol, 60 % en aceite) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. por 30 min. Se añadió una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzo (225 mg, 0.95 mmol) disponible comercialmente a t.a., y la solución resultante se agitó a t.a. por otra 1 h. Se añadió agua (30 mL) para interrumpir la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar el compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-1). MS-ESI (m/z): 371, 373 [M+1]⁺.

(S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-2)

Una suspensión de (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-1) (200 mg, 0.54 mmol), polvo de hierro (181 mg, 3.23 mmol), cloruro de amonio (58 mg, 1.08 mmol) y agua (2.0 mL) en etanol (10 mL) se agitó a 80 °C por 2 h. Los sólidos se filtraron mediante celita, y la torta del filtro se lavó con metanol (30 mL). El filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó secuencialmente con agua (2x30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar el compuesto del título (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-2). MS-ESI (m/z): 341, 343 [M+1]⁺.

(S)-7-bromo-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-3)

Una solución de (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (E-2) (180 mg, 0.53 mmol), ácido acético (1 mL) en tolueno (10 mL) se agitó a 110 °C por 16 h. El disolvente se eliminó por evaporación. El residuo

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (1:30) para dar el compuesto del título (S)-7-bromo-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-3). MS-ESI (m/z): 323, 325 [M+1]⁺.

5 (S)-5-fluoro-7-[4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-4)

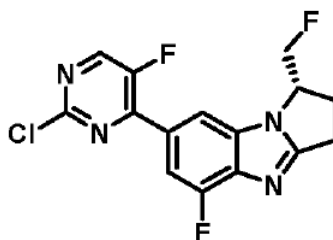
10 Una mezcla de (S)-7-bromo-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-3) (150 mg, 0.46 mmol), bis(pinacolato)diboron (175 mg, 1.28 mmol), diacetato de paladio (10 mg, 0.046 mmol), triciclohexil fosfina (26 mg, 0.092 mmol) y acetato de potasio (135 mg, 1.38 mmol) en dimetil sulfóxido (3 mL) se agitó a 100 °C por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos se lavaron con agua (3x30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:99~1:50) para dar el compuesto del título (S)-5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-4). MS-ESI (m/z): 371 [M+1]⁺.

15 (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio E)

20 Se burbujeó nitrógeno en una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (82 mg, 0.49 mmol), carbonato de sodio (155 mg, 1.47 mmol) en agua (2 mL) y se añadió 1,2-dimetoxietano (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (34 mg, 0.049 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota una solución de (S)-5-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (E-4) (180 mg, 0.49 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 mL). La mezcla se agitó a 80 °C por 3 h, y se enfrió a t.a. Luego se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x30 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x30 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con acetato de etilo/diclorometano (1:30) para dar el compuesto del título (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio E). MS-ESI (m/z): 375 [M+1]⁺.

Intermedio F

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-fluorometil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio F)



Intermedio F

(S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-1)

30 El compuesto del título (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-1) se preparó de acuerdo con el método sintético de C-2 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidina-2-carbaldehído (C-1) con (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (B-1). MS-ESI (m/z): 335 [M+1]⁺.

(S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-2)

35 El compuesto del título (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-2) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-4 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-1) MS-ESI (m/z): 305 [M+1]⁺.

(S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (F-3)

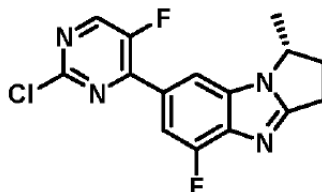
40 El compuesto del título (S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (F-3) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) con (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(fluorometil)pirrolidin-2-ona (F-2). MS-ESI (m/z): 287 [M+1]⁺

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio F)

- 5 El compuesto del título (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio F) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio A reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con (S)-7-bromo-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (F-3). MS-ESI (m/z): 339 [M+1]⁺.

Intermedio G

(R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio G)



Intermedio G

- 10 (R)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-1)

El compuesto del título (R)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-1) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-3 reemplazando (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2) con (R)-5-metilpirrolidin-2-ona (EP2565182A1). MS-ESI (m/z): 317 [M+1]⁺.

(R)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-2)

- 15 El compuesto del título (R)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-2) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-4 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con (R)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-1). MS-ESI (m/z): 287 [M+1]⁺.

(R)-7-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (G-3)

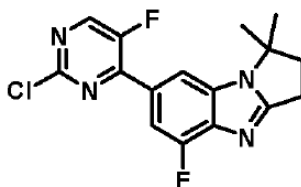
- 20 El compuesto del título (R)-7-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (G-3) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) con (R)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona (G-2). MS-ESI (m/z): 269 [M+1]⁺.

(R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio G)

- 25 El compuesto del título (R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio G) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio A reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con (R)-7-bromo-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (G-3). MS-ESI (m/z): 321 [M+1]⁺.

Intermedio H

- 30 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio H)



Intermedio H

Metilo 4-metil-4-nitropentanoato (H-1)

Una mezcla de 2-nitropropano (8.9 g, 0.1 mol), metil acrilato (8.6 g, 0.1 mol) y fluoruro de potasio (0.58 g, 10 mmol) en etanol se calentó a reflujo por 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EA y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título metil 4-metil-4-nitropentanoato (H-1).

5 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-2)

A una solución de NiCl₂·6H₂O (9.85 g, 41.4 mmol) en metanol (500 ml) se añadió NaBH₄ (4.7 g, 0.12 mol) en porciones a 0-5 °C. Después de agitar por 0.5 h, se añadió una solución de metilo 4-metil-4-nitropentanoato (H-1) (14.5 g, 0.83 mol) en metanol (20 mL) seguido de la adición de NaBH₄ (11 g, 0.29 mol) en porciones. Luego la mezcla se agitó a 30-35 °C durante la noche y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1~9:1) para dar el compuesto del título 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-2). MS-ESI (m/z): 114 [M+1]⁺.

1- (5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-3)

El compuesto del título 1- (5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-3) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-3 reemplazando (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2) con 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-2). MS-ESI (m/z): 331 [M+1]⁺.

1- (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-4)

El compuesto del título 1- (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-4) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-4 reemplazando (S)-1- (5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con 1- (5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-3). MS-ESI (m/z): 301 [M+1]⁺.

20 7-bromo-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-5)

El compuesto del título 7-bromo-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-5) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1- (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) con 1- (2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (H-4). MS-ESI (m/z): 283 [M+1]⁺.

25 5-fluoro-1,1-dimetil-7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-6)

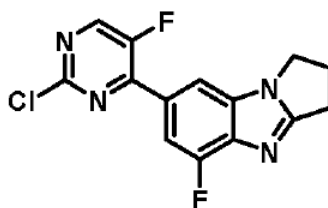
El compuesto del título 5-fluoro-1,1-dimetil-7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-6) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-8 reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con 7-bromo-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-5). MS-ESI (m/z): 331 [M+1]⁺.

30 7- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio H)

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1.46 g, 8.7 mmol), 5-fluoro-1,1-dimetil-7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-6) (1.8 g, 4.36 mmol), carbonato de sodio (1.48 g, 13.1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (306 mg, 0.44 mmol), agua (12 mL) y 1,2-dimetoxietano (30 mL) se agitó a 80 °C por 3.5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (3x50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con EtOAc/PE (1:2~1:1) para dar el compuesto del título 7- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio H). MS-ESI (m/z): 335 [M+1]⁺.

Intermedio I

40 7- (2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio I)



Intermedio I

1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)pirrolidin-2-ona (I-1)

El compuesto del título 1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)pirrolidin-2-ona (I-1) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-3 reemplazando (S)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-2) con pirrolidin-2-ona. MS-ESI (m/z): 303 [M+1]⁺.

5 1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (I-2)

El compuesto del título 1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (I-2) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-4 reemplazando (S)-1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-3) con 1-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)pirrolidin-2-ona (I-1). MS-ESI (m/z): 273 [M+1]⁺.

7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (I-3)

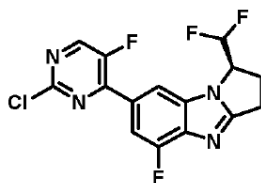
- 10 El compuesto del título 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (I-3) se preparó de acuerdo con el método sintético de A-5 reemplazando (S)-1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-ona (A-4) con 1-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (I-2). MS-ESI (m/z): 255 [M+1]⁺.

7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio I)

- 15 El compuesto del título 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio I) fue preparado de acuerdo con el método sintético del Intermedio A reemplazando (1S)-7-bromo-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (A-7) con 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (I-3). MS-ESI (m/z): 307 [M+1]⁺.

Intermedio J

- 20 (R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio J)

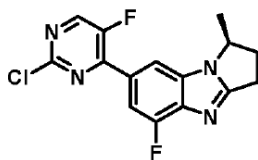


Intermedio J

El compuesto del título (R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio J) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio C reemplazando etil L-piroglutamato por etil D-piroglutamato. MS-ESI (m/z): 357 [M+1]⁺.

25 Intermedio K

(S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio K)

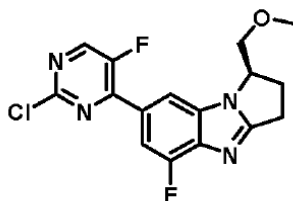


Intermedio K

- 30 El compuesto del título (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio K) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio G reemplazando (R)-5-metilpirrolidin-2-ona con (S)-5-metilpirrolidin-2-ona. MS-ESI (m/z): 321 [M+1]⁺.

Intermedio L

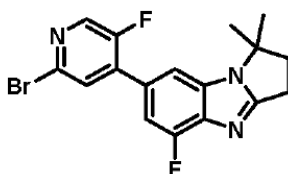
(R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio L)

**Intermedio L**

El compuesto del título (R)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio L) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio B reemplazando etil L-piroglutamato con etil D-piroglutamato. MS-ESI (m/z): 351 [M+1]⁺.

5 Intermedio M

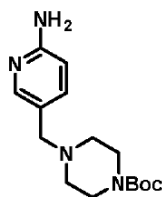
7-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio M)

**Intermedio M**

10 El compuesto del título 7-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio M) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio H reemplazando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina con 2-bromo-5-fluoro-4-yodopiridina (documento WO2015/2915 A1). MS-ESI (m/z): 378 [M+1]⁺.

Intermedio N

tert-butilo 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio N)

**Intermedio N**

Tert-butilo 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato (N-1)

15 A una solución de 2-bromo-5-formilpiridina (11.0 g, 59.1 mmol) y tert-butilo piperazina-1-carboxilato (10.0 g, 53.7 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13.6 g, 64.1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó a t.a. y se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió DCM (100 mL), seguido de solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 100 mL) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto bruto del compuesto del título tert-butilo 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato (N-1), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 356 [M+1]⁺.

tert-butilo 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio N)

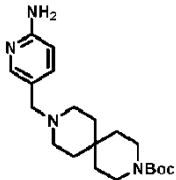
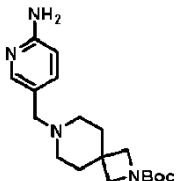
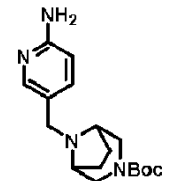
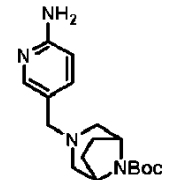
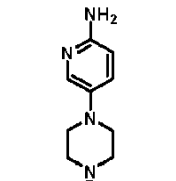
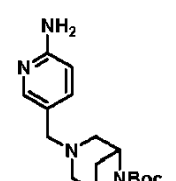
25 Se burbujeó nitrógeno en una mezcla de tert-butilo 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (N-1) (3.56 g, 10.0 mmol), óxido cuproso (0.50 g, 0.3 mmol) en hidróxido de amonio (20 mL) y MeOH (20 mL), y la mezcla se calentó a 70 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 50 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto bruto en forma de aceite amarillo. El producto bruto se recrystalizó con tert-butilo metil éter para dar el

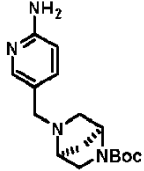
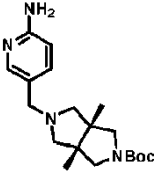
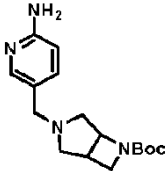
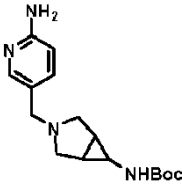
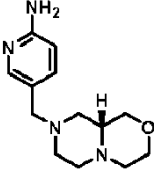
compuesto del título tert-butilo 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio N). MS-ESI (m/z): 293 [M+1]⁺.

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para el Intermedio N, el Intermedio O-DD se preparó reemplazando tert-butilo piperazina-1-carboxilato de con aminos apropiadas que estaban disponibles comercialmente o se prepararon fácilmente usando el método conocido en la técnica. Las estructuras y nombres de Intermedio O-DD se dan en la Tabla 1.

TABLA 1

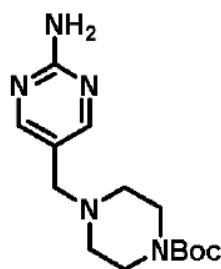
Intermedio	Estructura	NOMBRE	DATOS
O		(R)-5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 233 [M+1] ⁺
P		(S)-5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 233 [M+1] ⁺
Q		tert-butilo 2-((6-aminopiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato	MS-ESI (m/z): 333 [M+1] ⁺
R		tert-butilo 6-((6-aminopiridin-3-il)metil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato	MS-ESI (m/z): 305 [M+1] ⁺
S		tert-butilo 5-((6-aminopiridin-3-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato	MS-ESI (m/z): 319 [M+1] ⁺

Intermedio	Estructura	NOMBRE	DATOS
T		tert-butilo 9-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato	MS-ESI (m/z): 361 [M+1] ⁺
U		tert-butilo 7-((6-aminopiridin-3-il)metil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato	MS-ESI (m/z): 333 [M+1] ⁺
V		tert-butilo 8-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato	MS-ESI (m/z): 319 [M+1] ⁺
W		tert-butilo 3-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato	MS-ESI (m/z): 319 [M+1] ⁺
X		tert-butilo 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato	MS-ESI (m/z): 279 [M+1] ⁺
Y		tert-butilo 3-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato	MS-ESI (m/z): 305 [M+1] ⁺

Intermedio	Estructura	NOMBRE	DATOS
Z		tert-butilo (1S,4S)-5-((6-aminopiridin-3-il)metil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato	MS-ESI (m/z): 305 [M+1] ⁺
AA		tert-butilo (3aR,6aS)-5-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3a,6a-dimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrolo-2(1H)-carboxilato	MS-ESI (m/z): 347 [M+1] ⁺
BB		tert-butilo 3-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato	MS-ESI (m/z): 305 [M+1] ⁺
CC		tert-butilo (3-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamato	MS-ESI (m/z): 305 [M+1] ⁺
DD		(R)-5-((hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metil)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 249 [M+1] ⁺

Intermedio EE

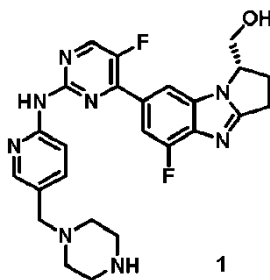
tert-butilo 4-((2-aminopirimidin-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio EE)

**Intermedio EE**

El compuesto del título tert-butilo 4-((2-aminopirimidin-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio EE) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio N reemplazando 2-bromo-5-formilpiridina con 2-bromopirimidina-5-carbaldehído. MS-ESI (m/z): 294 [M+1]⁺.

5 Ejemplo 1

(S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1)

**1**

10 tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-((1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1a)

Una mezcla de (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A) (150 mg, 0.356 mmol), Intermedio N (125 mg, 0.427 mmol), bis(dibencilidenoacetona) paladio (16 mg, 0.018 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (21 mg, 0.036 mmol) y carbonato de potasio (98 mg, 0.712 mmol) en alcohol tert-amílico (5 mL) se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 3 h. La mezcla se enfrió a t.a. y se diluyó con DCM (10 mL). El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con EtOAc/DCM (1:30) para dar el compuesto del título tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-((1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-piperazina-1-carboxilato (1a). MS-ESI (m/z): 677 [M+1]⁺.

20 tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b)

A una solución de tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-((1S)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-piperazina-1-carboxilato (1a) (140 mg, 0.24 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió ácido clorhídrico (1 N, 0.5 mL), y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado (100 mL) y se extrajo con DCM (5x50 mL). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con MeOH/DCM (1:10) para dar el compuesto del título tert-butil (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-piperazina-1-carboxilato (1b). MS-ESI (m/z): 593 [M+1]⁺.

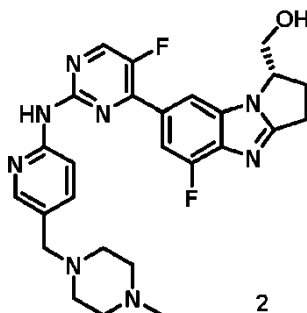
30 (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1)

Una solución de tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) (28 mg, 0.047 mmol) y ácido trifluoroacético (0.5 mL) en DCM (1 mL) se agitó a t.a. por 2h. El disolvente se eliminó por evaporación, y el residuo se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se ajustó a pH 9-10 utilizando carbonato de potasio y se extrajo con DCM (3x20 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1). MS-ESI (m/z): 493 [M+1]⁺.

Ejemplo 2

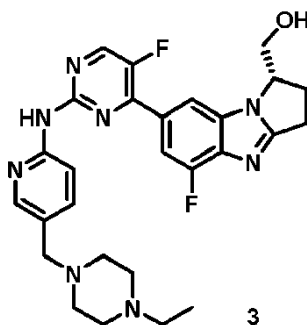
- 5 (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (2)



- 10 A una solución de (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)-metanol (1) (13 mg, 0.026 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (11 mg, 0.053 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 mL) se añadió formaldehído (36.5 %, 10 mg) a t.a. La solución resultante se agitó a t.a. por 1 h. La reacción se interrumpió con agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x20 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (2x20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (2). MS-ESI (m/z): 507 [M+1]⁺.

Ejemplo 3

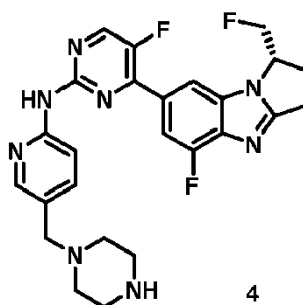
(S)-(7-(2-((5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (3)



- 20 A una solución de (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)-metanol (1) (12 mg, 0.025 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 ml), se añadió acetaldehído (40 % en isopropanol, 10 mg) a t.a. La solución resultante se agitó a t.a. por 1 hora. La reacción se interrumpió con agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (3x20 mL). Los extractos se lavaron secuencialmente con agua (2x20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con DCM/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (S)-(7-(2-((5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (3). MS-ESI (m/z): 521 [M+1]⁺.

Ejemplo 4

- 30 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (4)



4

tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (4a)

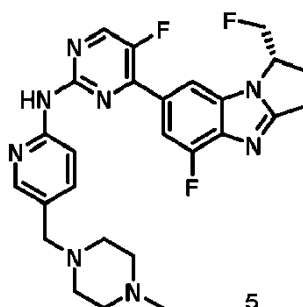
- 5 A una solución de tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) (60 mg, 0.101 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (50 mg, 0.304 mmol) gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a t.a. durante 0.5 h. Se añadió MeOH (1 mL) a la misma a 0 °C para interrumpir la reacción seguido de la adición de agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (4a). MS-ESI (m/z): 595 [M+1]⁺.

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (4)

- 15 El compuesto del título (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (4) se preparó de acuerdo con el método sintético de sustitución de tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) con tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (4a). MS-ESI (m/z): 495 [M+1]⁺.

20 Ejemplo 5

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (5)

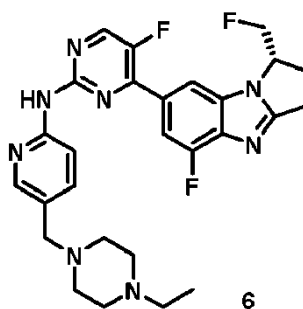


5

- 25 El compuesto del título (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (5) se preparó de acuerdo con el método sintético de 2 reemplazando (S)-5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (4). MS-ESI (m/z): 509[M+1]⁺.

Ejemplo 6

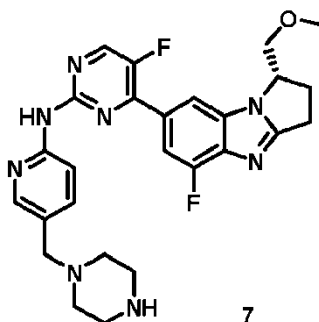
- 30 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina (6)



El compuesto del título (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina (6) se preparó de acuerdo con el método sintético de 3 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (4). MS-ESI (m/z): 523 [M+1]⁺.

Ejemplo 7

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7)



tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (7a)

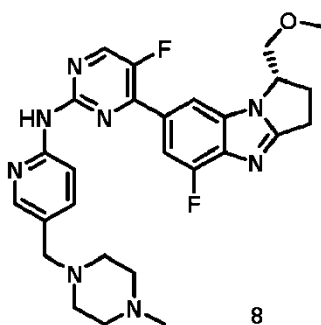
El compuesto del título tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (7a) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1a reemplazando (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A) con (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio B). MS-ESI (m/z): 607 [M+1]⁺.

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7)

El compuesto del título (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1 reemplazando tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) con tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (7a). MS-ESI (m/z): 507 [M+1]⁺.

Ejemplo 8

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (8)

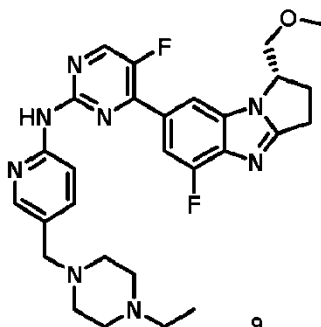


8

El compuesto del título (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (8) se preparó de acuerdo con el método sintético de 2 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7). MS-ESI (m/z): 521 [M+1]⁺.

Ejemplo 9

(S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina (9)

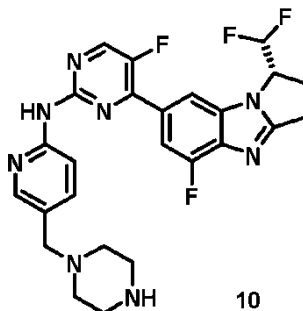


9

El compuesto del título (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina (9) se preparó de acuerdo con el método sintético de 3 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7). MS-ESI (m/z): 535 [M+1]⁺.

Ejemplo 10

(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (10)



10

tert-butilo (S)-4-((6-((4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (10a)

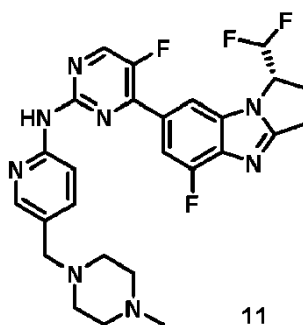
El compuesto del título tert-butilo (S)-4-((6-((4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (10a) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1a reemplazando (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A) con (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio C). MS-ESI (m/z): 613 [M+1]⁺.

(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (10)

El compuesto del título (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (10) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1 reemplazando tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) con tert-butilo (S)-4-((6-((4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-piperazina-1-carboxilato (10a). MS-ESI (m/z): 513 [M+1]⁺.

Ejemplo 11

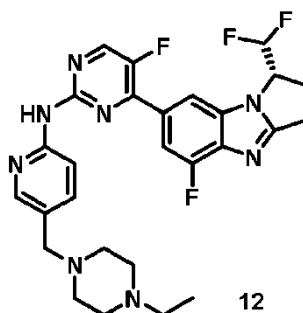
(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (11)



El compuesto del título (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (11) se preparó de acuerdo con el método sintético de 2 reemplazando (S)-5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (10). MS-ESI (m/z): 527 [M+1]⁺.

Ejemplo 12

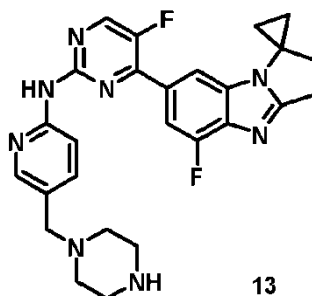
(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (12)



El compuesto del título (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (12) se preparó de acuerdo con el método sintético de 3 reemplazando (S)-5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (10). MS-ESI (m/z): 541 [M+1]⁺.

Ejemplo 13

5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (13)



13

tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)-piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (13a)

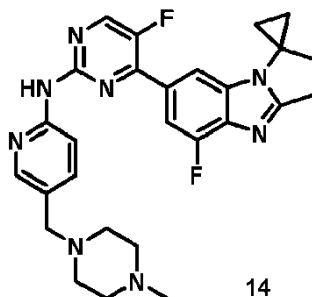
5 El compuesto del título tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (13a) se preparó usando el mismo procedimiento como el descrito para 1a reemplazando (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A) con 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropano] (Intermedio D). MS-ESI (m/z): 589 [M+1]⁺.

10 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (13)

15 El compuesto del título 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (13) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1 reemplazando tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) con tert-butilo 4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (13a). MS-ESI (m/z): 489 [M+1]⁺.

Ejemplo 14

20 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (14)

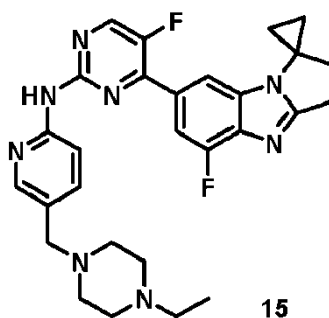


14

25 El compuesto del título 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (14) se preparó de acuerdo con el método sintético de 2 reemplazando (S)-5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (13). MS-ESI (m/z): 503 [M+1]⁺.

Ejemplo 15

N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina (15)

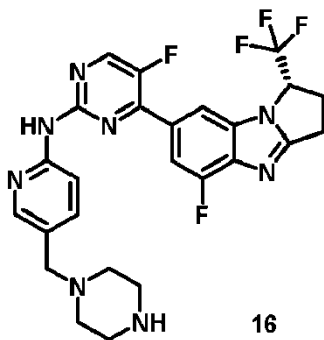


15

El compuesto del título N-5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina (15) se preparó de acuerdo con el método sintético de 3 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (13). MS-ESI (m/z): 517 [M+1]⁺.

Ejemplo 16

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (16)



16

tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)-piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (16a)

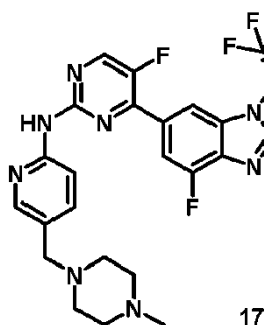
El compuesto del título tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (16a) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1a reemplazando (1S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio A) con (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio E). MS-ESI (m/z): 631 [M+1]⁺.

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (16)

El compuesto del título (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (16) se preparó de acuerdo con el método sintético de 1 reemplazando tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1b) con tert-butilo (S)-4-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (16a). MS-ESI (m/z): 531 [M+1]⁺.

Ejemplo 17

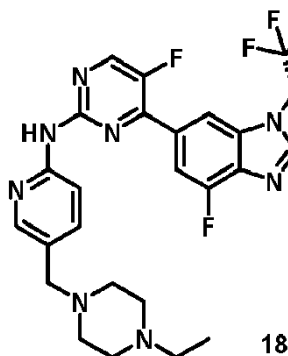
(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (17)



5 El compuesto del título 17 (12mg) se preparó de acuerdo con el método sintético de 2 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (16). MS-ESI (m/z): 545 [M+1]⁺.

Ejemplo 18

(S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina (18)

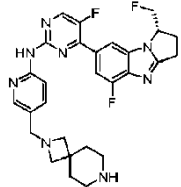
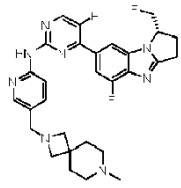
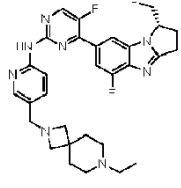
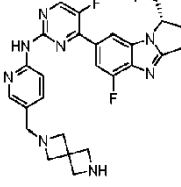
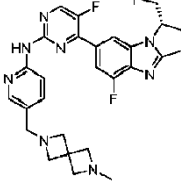
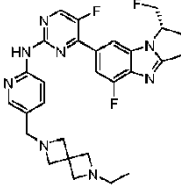


10 El compuesto del título 18 (13mg) se preparó de acuerdo con el método sintético de 3 reemplazando (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol (1) con (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (16). MS-ESI (m/z): 559 [M+1]⁺.

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para los Ejemplos 1-6, se prepararon a partir de los intermedios apropiados los Ejemplos 19-166 enumerados en la Tabla 2 (Intermedio A-EE). Las estructuras y los nombres de los Ejemplos 19-166 se dan en la Tabla 2.

TABLA 2

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
19		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
20		(S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
21		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 549 [M+1] ⁺
22		(S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 563 [M+1] ⁺
23		(S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 507 [M+1] ⁺
24		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
25		(S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)methyl)piridin-2-yl)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
26		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
27		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
28		N-(5-((5-etilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 549 [M+1] ⁺
29		(S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 563 [M+1] ⁺
30		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 577 [M+1] ⁺
31		(S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 591 [M+1] ⁺

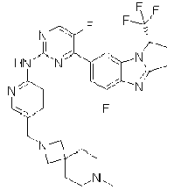
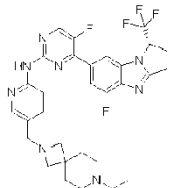
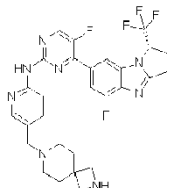
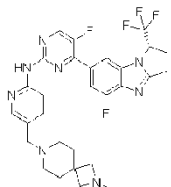
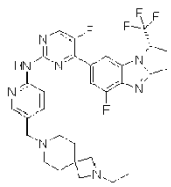
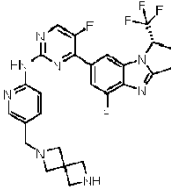
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
32		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
33		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
34		N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 549 [M+1] ⁺
35		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
36		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
37		N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 549 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
38		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 499 [M+1] ⁺
39		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 513 [M+1] ⁺
40		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 527 [M+1] ⁺
41		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 [M+1] ⁺
42		(S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 [M+1] ⁺
43		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 567 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
44		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 581 [M+1] ⁺
45		(S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 525 [M+1] ⁺
46		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 539 [M+1] ⁺
47		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 [M+1] ⁺
48		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 539 [M+1] ⁺
49		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
50		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-etilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 567 [M+1] ⁺
51		(S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 581 [M+1] ⁺
52		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 595 [M+1] ⁺
53		(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 609 [M+1] ⁺
54		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 539 [M+1] ⁺
55		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 [M+1] ⁺

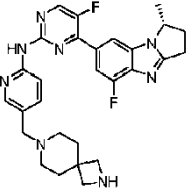
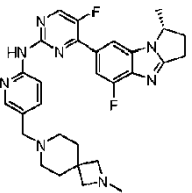
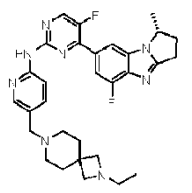
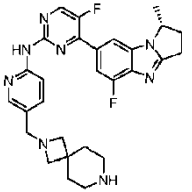
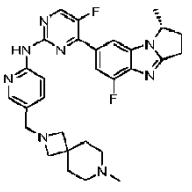
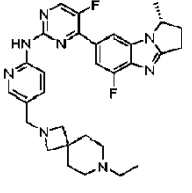
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
56		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 567 [M+1] ⁺
57		N-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 539 [M+1] ⁺
58		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 553 (M+1) ⁺
59		4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 567 [M+1] ⁺
60		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
61		(S)-N-((5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
62		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 585 [M+1] ⁺
63		(S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 599 [M+1] ⁺
64		(S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
65		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 585 [M+1] ⁺
66		(S)-N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 599 [M+1] ⁺
67		(S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 543 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
68		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 557
69		(S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
70		(S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 599 [M+1] ⁺
71		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 613 [M+1] ⁺
72		(S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 627 [M + 1] ⁺
73		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 557

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
74		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): [M+1] ⁺
75		N-(5-((5-etilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 585 + [M+1] ⁺
76		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 557 [M+1] ⁺
77		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
78		N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 585 + [M+1] ⁺
79		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 557 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
80		5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
81		N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 585 + [M+1] ⁺
82		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 477 [M+1] ⁺
83		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺
84		(R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 505 [M+1] ⁺
85		5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 + [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
86		(R)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
87		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
88		(R)-N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
89		(R)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 +
90		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
91		(R)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
92		(R)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
93		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 559 [M+1] ⁺
94		(R)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 573 [M+1] ⁺
95		(R)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 489 [M+1] ⁺
96		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 503 [M+1] ⁺
97		(R)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
98		5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 503 [M+1] ⁺
99		5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
100		N-(5-((5-etilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
101		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 503 [M+1] ⁺
102		5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
103		N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
104		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 503 [M+1] ⁺
105		5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
106		N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
107		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺
108		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z) : 505 [M+1] ⁺
109		N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 519 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
110		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
111		N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
112		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1 H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
113		N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 559 [M+1] ⁺
114		N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
115		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺

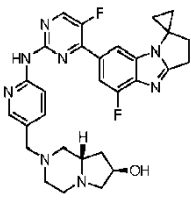
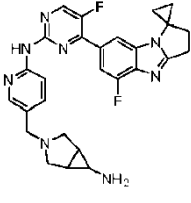
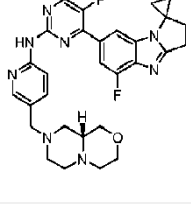
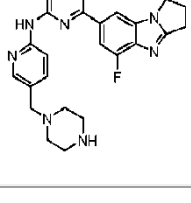
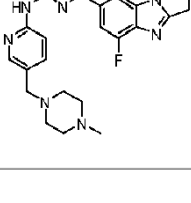
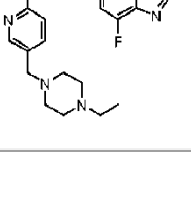
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
116		N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 559 [M+1] ⁺
117		N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 503 [M+1] ⁺
118		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
119		N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
120		N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 559 [M+1] ⁺
121		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 573 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
122		N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 587 [M+1] ⁺
123		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
124		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
125		N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
126		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
127		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
128		N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
129		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 517 [M+1] ⁺
130		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 531 [M+1] ⁺
131		N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
132		N-(5-((3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 501 [M+1] ⁺
133		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 515 [M+1] ⁺

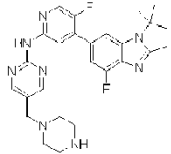
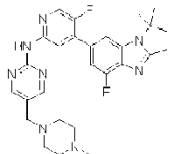
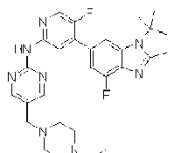
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
134		N-(5-((6-etil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 529 [M+1] ⁺
135		N-(5-(((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]1-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 501 [M+1] ⁺
136		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 515 [M+1] ⁺
137		N-(5-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 529 [M+1] ⁺
138		N-(5-(((3aR,6aS)-3a,6a-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 543 [M+1] ⁺
139		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((3aR,6aS)-3a,5,6a-trimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 557 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
140		N-(5-(((3aR,6aS)-5-etil-3a,6a-dimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 571 [M+1] ⁺
141		N-(5-((3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 501 [M+1] ⁺
142		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 515 [M+1] ⁺
143		N-(5-((6-etil-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 529 [M+1] ⁺
144		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 529 [M+1] ⁺
145		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 529 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
146		(7R,8aS)-2-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-ol	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
147		3-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-amina	MS-ESI (m/z): 501 [M+1] ⁺
148		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il-N-(5-((hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 545 [M+1] ⁺
149		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 463 [M+1] ⁺
150		5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 477 [M+1] ⁺
151		N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺

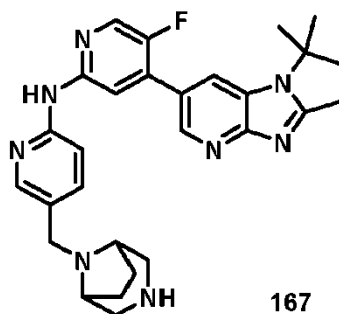
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
152		(R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 513 [M+1] ⁺
153		(R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 527 [M+1] ⁺
154		(R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 541 [M+1] ⁺
155		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 477 [M+1] ⁺
156		(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺
157		(S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 505 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
158		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 507 [M+1] ⁺
159		(R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 521 [M+1] ⁺
160		(R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 535 [M+1] ⁺
161		N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 516 [M+1] ⁺
162		5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 530 [M+1] ⁺
163		N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina	MS-ESI (m/z): 544 [M+1] ⁺

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	DATOS
164		N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 491 [M+1] ⁺
165		N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 505 [M+1] ⁺
166		5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina	MS-ESI (m/z): 519 [M+1] ⁺

Ejemplo 167

N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (167)



5

5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (167a)

El compuesto del título 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (167a) se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2011/22473.

5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (167b)

- 10 A una solución de H₂O₂ al 30 % (25 ml) en H₂SO₄ concentrado (50 ml) a 0-5 °C se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (1.5 g, 7.85 mmol) en solución de H₂SO₄ concentrada (10 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con agua con hielo (150 mL), se extrajo con EA:PE = 1:2 (3x50 mL), se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₄ acuoso al 10% (2x50 mL), NaHCO₃ acuoso (50 mL), salmuera (50 mL), secada y concentrada para dar 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (167b).

- 15 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (167c)

El compuesto del título 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (167c) se preparó de acuerdo con el método sintético de H-4 reemplazando 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenceno con 5-bromo-3-fluoro-2-nitropiridina (167b). MS-ESI (m/z): 284/286 [M+1]⁺.

3-bromo-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167d)

Se agitó una solución de 1-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (167c) (700 mg) en ácido acético (8 mL) y PPA (20 g) a 115 °C durante 2-3 h. La mezcla de reacción se ajustó con NaHCO₃ a pH = 7-8 y se extrajo con DCM (3x50 mL). Los extractos se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílica instantánea eluyendo con EtOAc/PE (4:1) para dar el compuesto del título 3-bromo-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167d). MS-ESI (m/z): 266/268 [M+1]⁺.

3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167e)

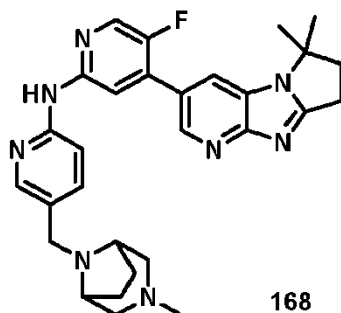
El compuesto del título 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167e) se preparó de acuerdo con el método sintético del Intermedio H reemplazando 7-bromo-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (H-5) con 3-bromo-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167d). MS-ESI (m/z): 318 [M+1]⁺.

N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (167)

El compuesto del título N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (167) se preparó de acuerdo con el método sintético de 7 reemplazando (S)-7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol (Intermedio B) con 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridina (167e) y reemplazando tert-butilo 4-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio N) con tert-butilo 8-((6-aminopiridin-3-il)metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato (Intermedio V). MS-ESI (m/z): 499 [M+1]⁺.

Ejemplo 168

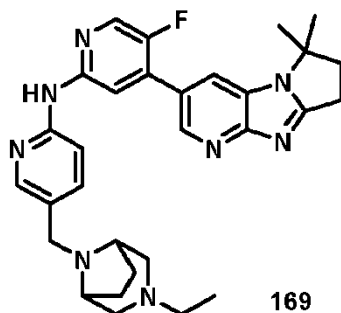
4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina (168)



El compuesto del título 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina (168) se preparó de acuerdo con el método sintético de 8 reemplazando (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7) con N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (167). MS-ESI (m/z): 513 [M+1]⁺.

Ejemplo 169

4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrollo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina (169)



El compuesto del título 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirroló[1',2':1,2]-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-piridin-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina (169) se preparó de acuerdo con el método sintético de 9 reemplazando (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]-pirroló[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (7) con N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirroló[1',2':1,2]-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina (167). MS-ESI (m/z): 527 [M+1]⁺.

Ensayos de proliferación celular

El kit de prueba MTS se adquirió de Promega. El DMEM, el suero bovino fetal y la penicilina-estreptomicina se adquirieron de Gibco. El dimetil sulfoxido (DMSO) se adquirió de Sigma.

Para investigar si un compuesto es capaz de inhibir la actividad de CDK4/6 en las células, se desarrollaron ensayos con base en mecanismos utilizando células BE(2)-C (número ATCC®: CRL-2268). En el ensayo, la inhibición de CDK4/6 se detectó mediante la inhibición de la proliferación celular de células BE(2)-C. Las células BE(2)-C se cultivaron en matraces de cultivo hasta una confluencia del 40-80 % en DMEM más suero bovino fetal al 10 %. Las células se recolectaron y se cultivaron sobre placas de 96 pozos a una densidad celular de 3000 células/pozo. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C, con CO₂ al 5 % para adherirse. Se agregaron compuestos a las placas, las concentraciones finales de compuesto fueron 10000, 3333, 1111, 270, 123.5, 41.2, 13.7, 4.6 y 1.5 nM. Se colocaron las placas a 37 °C, con CO₂ al 5 % durante 48 h. Después de eliminar el medio, se añadieron 20 µl de MTS/100 µl de solución de mezcla de medio a cada pozo y se incubaron las placas durante exactamente 2 horas. La reacción se terminó añadiendo 25 µl de SDS al 10 % por pozo. Se midió la absorbancia a 490 nm y 650 nm (longitud de onda de referencia). La IC₅₀ se calculó utilizando GraphPad Prism 5.0.

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se analizaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos aquí. Los resultados se dieron en la tabla 3. "++++" representa el valor de IC₅₀ por debajo de aproximadamente 10 nM. "+++" representa el valor IC₅₀ entre más de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 nM. "++" representa un valor de IC₅₀ entre más de aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 µM. "+" representa un valor IC₅₀ mayor que 1 µM.

TABLA 3

Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)
1	+	58	+++	115	+++
2	++	59	+++	116	+++
3	++	60	+++	117	++
4	++	61	++	118	+++
5	++	62	+++	119	+++
6	++	63	+++	120	++
7	++	64	++	121	++
8	++	65	+++	122	+++
9	++	66	+++	123	++
10	++	67	++	124	+++
11	+++	68	+++	125	+++
12	+++	69	+++	126	+++

ES 2 766 498 T3

Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)
13	++	70	+	127	++++
14	++	71	+++	128	++++
15	++	72	+++	129	+++
16	+++	73	++	130	+++
17	+++	74	+++	131	+++
18	+++	75	+++	132	++
19	++++	76	+++	133	+++
20	+	77	+++	134	++
21	++	78	+++	135	+
22	++	79	+++	136	++
23	+	80	+++	137	+++
24	++	81	+++	138	+
25	+++	82	+++	139	+
26	++	83	+++	140	++
27	+++	84	+++	141	+
28	+++	85	+++	142	+
29	++	86	++	143	+
30	++	87	+++	144	+++
31	++	88	+++	145	+++
32	++	89	++	146	+
33	+++	90	+++	147	+
34	+++	91	+++	148	+++
35	++	92	++	149	++
36	++	93	++	150	+++
37	+++	94	++	151	+++

Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	BE(2)-C IC ₅₀ (nM)
38	++	95	+	152	+
39	++	96	++	153	+
40	+	97	+++	154	+
41	+++	98	++	155	++
42	++	99	+++	156	+++
43	+++	100	+++	157	+++
44	+++	101	++	158	+
45	+	102	+++	159	+
46	+++	103	+++	160	++
47	+++	104	+++	161	++
48	++	105	+++	162	+
49	+++	106	+++	163	+
50	+++	107	+++	164	+++
51	++	108	+++	165	++
52	++	109	+++	166	++
53	++	110	+++	167	+++
54	++	111	++	168	++
55	+++	112	++++	169	++
56	+++	113	++++		
57	++	114	++		

Ensayo de inhibición de la quinasa CDK

Para demostrar que los compuestos muestran afinidad por las quinasas CDK (CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK4/ciclina D1 y CDK6/ciclina D1), se realizaron ensayos de CDK quinasa.

- Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100 % a concentración específica. Los compuestos se probaron en modo de 10 dosis con dilución en serie 3 veces a partir de 100 μ M. La dilución en serie se realizó mediante epMotion 5070 en DMSO.

Cada sustrato se preparó en regulador de reacción recién preparado (Hepes 20 mM (pH 7.5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0.02 %, BSA al 0.02 mg/ml, Na₃VO₄ 0.1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %). Cada quinasa se administró a

la solución de sustrato y la solución se mezcló suavemente. 0.05 µl de los compuestos se administraron a 5 µl de la mezcla de reacción de quinasa en una placa de 384 pozos mediante tecnología Acoustic (Echo550; intervalo de nanolitros), y la mezcla se incubó por 20 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de sustratos y quinasa en cada ensayo se mostraron en la tabla 4. Se administraron 0.01 µl de ATP 5 mM con ³³P-ATP (PerkinElmer, # de catálogo NEG602H001MC, actividad específica 10 Ci/µl) en la mezcla de reacción para iniciar la reacción, y la concentración final de ATP en la mezcla fue de 10 µM. Las soluciones resultantes se incubaron por 2 horas a temperatura ambiente, la radioactividad incorporada se determina mediante la plataforma patentada "HotSpot", que es un método de enlace de filtro miniaturizado (utilizando este documento como referencia: Anastassiadis et al, 2011 Nature Biotech) el valor IC₅₀ de cada compuesto fue generado usando el software GraphPad Prism.

TABLA 4

Quinasas:	Proveedor de quinasa	# de Cat Quinasa	Sustrato	Proveedor de sustrato	# de Cat Sustrato	Sub en RXN (µM)	Quinasa en RXN (nM)
CDK1/ciclina B	Invitrogen	PR4768C	Histona H1	Sigma	H5505	20	2
CDK2/ciclina A	Invitrogen	PR4448B	Histona H1	Sigma	H5505	20	0.3
CDK4/ciclina D1	Invitrogen	PV4436	Proteína RB	BPS	40595	3	12
CDK6/ciclina D1	Invitrogen	PR8422B	Proteína RB	BPS	40595	3	5

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se analizaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos aquí. Los resultados se dieron en la tabla 5.

TABLA 5

Ejemplo	CDK1/ciclina B	CDK2/ciclina A	CDK4/ciclina D1	CDK6/ciclina D1
12	403	50.5	<5.00	<5.00
39	50.5	19.2	<5.00	<5.00

Inhibición del crecimiento tumoral en tumores de xenoinjerto COLO205

Las células COLO205 se cultivaron con medio RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 % a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Se recolectaron células en fase de crecimiento logarítmico. Las células COLO205 (5×10⁶ en 200 µl de PBS) se implantaron por vía subcutánea en la región del flanco izquierdo, y se monitorizó el crecimiento tumoral. El volumen del tumor (V) se estimó a partir de la longitud (l) y el ancho (w) del tumor utilizando la siguiente fórmula: $V = 1/2 \times l \times w^2$. El tratamiento comenzó cuando el tamaño promedio del tumor fue de 100-150 mm³. Medición del volumen tumoral subcutáneo de 2 a 3 veces por semana. La eficacia del fármaco se evaluó como inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y rata de incremento tumoral T/C (%). El TGI se definió como $(1 - T/C) \times 100$ %, en donde T/C (%) presentó la proporción del cambio en el volumen tumoral medio del grupo tratado y del grupo control. Los efectos de los Ejemplos 11-12 sobre los volúmenes tumorales de COLO205 se muestran en la tabla 6.

TABLA 6

Grupo	Dosificación (mg/kg)	Volumen tumoral promedio		T/C % D21	TGI % D21
		D0	D21		
Vehículo control	---	114 ± 2.7	1744 ± 207	--	--
11	30	110 ± 3.2	570 ± 57	28 %	72 %
12	30	113 ± 3.4	584 ± 86	29 %	71 %

5 C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iNR^{A3}R^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iOR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iSR^{B3}, -C(O)(CR^{C3}R^{D3})_iS(O)_rR^{B3}, -CO₂R^{B3}, -CO₂(CR^{C3}R^{D3})_iC(O)NR^{A3}R^{B3}, -OC(O)R^{A3}, -CN, -C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)R^{B3}, -NR^{A3}CO₂R^{B3}, -OC(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}S(O)_rR^{B3}, -CR^{A3}(=N-OR^{B3}), -C(=NR^{E3})R^{A3}, -C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

10 cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A4}R^{B4}, -OR^{A4}, -SR^{A4}, -S(O)_rR^{A4}, -S(O)₂OR^{A4}, -OS(O)₂R^{B4}, -S(O)_rNR^{A4}R^{B4}, -P(O)R^{A4}R^{B4}, -P(O)(OR^{A4})(OR^{B4}), -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iOR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iSR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iS(O)_rR^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iP(O)R^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iP(O)(OR^{A4})(OR^{B4}), -(CR^{C4}R^{D4})_iCO₂R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iC(O)NR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}C(O)R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}CO₂R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iOC(O)NR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}CONR^{A4}R^{B4}, -(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}SO₂NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -O(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -S(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -S(O)_r(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -C(O)R^{A4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iNR^{A4}R^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iOR^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iSR^{B4}, -C(O)(CR^{C4}R^{D4})_iS(O)_rR^{B4}, -CO₂R^{B4}, -CO₂(CR^{C4}R^{D4})_iC(O)NR^{A4}R^{B4}, -OC(O)R^{A4}, -CN, -C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)R^{B4}, -NR^{A4}CO₂R^{B4}, -OC(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}S(O)_rR^{B4}, -CR^{A4}(=N-OR^{B4}), -C(=NR^{E4})R^{A4}, -C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

20 cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, -NO₂, -NR^{A5}R^{B5}, -OR^{A5}, -SR^{A5}, -S(O)_rR^{A5}, -S(O)₂OR^{A5}, -OS(O)₂R^{B5}, -S(O)_rNR^{A5}R^{B5}, -P(O)R^{A5}R^{B5}, -P(O)(OR^{A5})(OR^{B5}), -(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iOR^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iSR^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iS(O)_rR^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iP(O)R^{A5}R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iP(O)(OR^{A5})(OR^{B5}), -(CR^{C5}R^{D5})_iCO₂R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iC(O)NR^{A5}R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}C(O)R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}CO₂R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iOC(O)NR^{A5}R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}CONR^{A5}R^{B5}, -(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}SO₂NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -O(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -S(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -S(O)_r(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iNR^{A5}R^{B5}, -C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iOR^{B5}, -C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iSR^{B5}, -C(O)(CR^{C5}R^{D5})_iS(O)_rR^{B5}, -CO₂R^{B5}, -CO₂(CR^{C5}R^{D5})_iC(O)NR^{A5}R^{B5}, -OC(O)R^{A5}, -CN, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -NR^{A5}CO₂R^{B5}, -OC(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}S(O)_rR^{B5}, -CR^{A5}(=N-OR^{B5}), -C(=NR^{E5})R^{A5}, -C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

35 cada R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, y R^{B5} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

40 o cada "R^{A1} y R^{B1}", "R^{A2} y R^{B2}", "R^{A3} y R^{B3}", "R^{A4} y R^{B4}", y "R^{A5} y R^{B5}", junto con el átomo o átomos al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R^X;

45 cada R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, y R^{D5} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, y heteroaril-alquilo C₁₋₄, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquilamino, cicloalquilamino, heterociclilo, arilo y heteroarilo no son sustituidos o se sustituyen con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R^X;

o "R^{C1} y R^{D1}", "R^{C2} y R^{D2}", "R^{C3} y R^{D3}", "R^{C4} y R^{D4}", y "R^{C5} y R^{D5}" junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 12 o 3 grupos R^X;

50 cada R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, y R^{E5} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, -S(O)_rR^{a2}, -C(O)R^{a2}, -S(O)_rNR^{a2}R^{b2}, y -C(O)NR^{a2}R^{b2};

55 cada R^X se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, halógeno, -NO₂, -NR^{a1}R^{b1}, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -S(O)_rR^{a1}, -S(O)₂OR^{a1}, -OS(O)₂R^{b1}, -S(O)_rNR^{a1}R^{b1}, -P(O)R^{a1}R^{b1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{b1}), -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iOR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iSR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iS(O)_rR^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iP(O)R^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iP(O)(OR^{a1})(OR^{b1}), -(CR^{c1}R^{d1})_iCO₂R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iC(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}C(O)R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}CO₂R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iOC(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}, -(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}SO₂NR^{a1}R^{b1}, -NR^{a1}(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -O(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -S(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -S(O)_r(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -C(O)R^{a1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iNR^{a1}R^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iOR^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iSR^{b1}, -C(O)(CR^{c1}R^{d1})_iS(O)_rR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -

5

10

o R^{a1} y k^{b1} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^y;

15

20

cada R^{e1} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$.

25

40

50

55

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes, independientemente seleccionado de OH, CN, amino, halógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alcoxi C_{1-10} , cicloalcoxi C_{3-10} , alquiltio C_{1-10} , cicloalquiltio C_{3-10} , alquilamino C_{1-10} , cicloalquilamino C_{3-10} , y di(alquilo C_{1-10})amino;

cada R^{e2} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , CN y NO_2 ;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

n se selecciona de 0, 1 y 2;

p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

q se selecciona de 1, 2 y 3;

cada r se selecciona independientemente de 1 y 2;

cada t se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q se selecciona de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo;

por ejemplo, en donde Q se selecciona de piridinilo y pirimidinilo.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es N; o

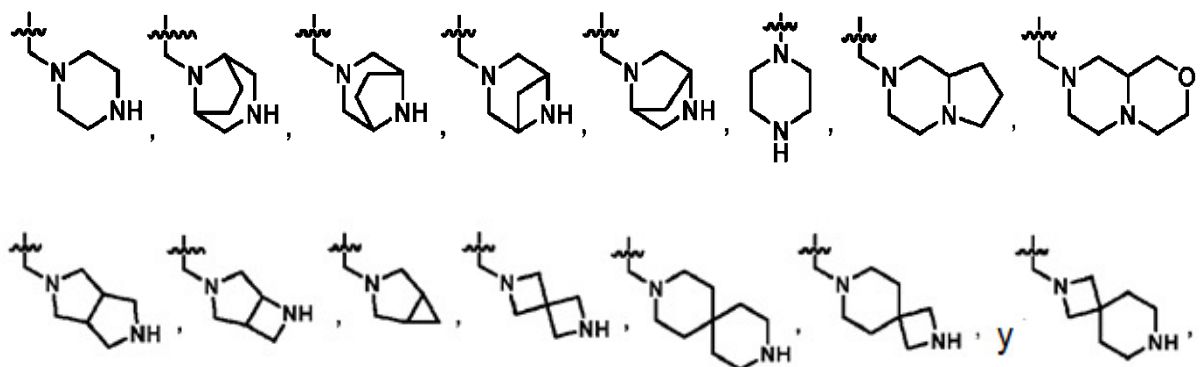
en donde W es CR^6 , por ejemplo W es CH.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z se selecciona de N y CR^6 , en donde R^6 se selecciona de hidrógeno y halógeno;

por ejemplo, en donde Z se selecciona de N, CH y CF.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-4} , en donde alquilo y heterociclilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} - alquilo C_{1-4} , halógeno, $-NR^{a1}R^{b1}$, $-OR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, y $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, en donde alquilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^Y ;

por ejemplo, en donde R^1 se selecciona de



que están sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre metilo, etilo, $-NH_2$ y $-OH$.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es hidrógeno.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de alquilo C_{1-10} y cicloalquilo C_{3-10} , o dos R^3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 a 7 miembros, en donde alquilo y cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^X ;

por ejemplo, en donde R³ es alquilo C₁₋₁₀ o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 miembros, en donde alquilo C₁₋₁₀ no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R^x;

5 por ejemplo, en donde R³ se selecciona de metilo, hidroximetilo, metoximetilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo, o dos R³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cíclico de 3 miembros.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ se selecciona de halógeno y CN;

por ejemplo, en donde R⁴ es flúor.

10 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es hidrógeno.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 1.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

15 (S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,

(S)-(5-fluoro-7-(5-fluoro-2-((5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,

(S)-(7-(2-((5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1-il)metanol,

20 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

25 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

30 (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

35 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

(S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,

5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

40 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,

45 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

(S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

- (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5 (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 (S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 25 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 30 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 35 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(fluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,

- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 5 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 10 (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 15 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 (S)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 30 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 35 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 4-((S)-1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 40 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (S)-N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

- (S)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5 (S)-N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 15 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 20 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 25 N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 N-(5-((3-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 N-(5-((8-etil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((S)-5-fluoro-1-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(((R)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 (R)-N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 (R)-N-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (R)-N-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 (R)-N-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 20 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-N-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 30 N-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 35 N-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 40 N-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-((R)-5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 45 N-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,

- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((7-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 10 N-(5-((2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((2-etil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 15 N-(5-((2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 20 N-(5-((6-etil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((9-metil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 N-(5-((9-etil-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 30 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina
- N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 35 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((8-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 45 N-(5-((3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,

- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((6-etil-3,6-diazabicciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 N-(5-(((1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 N-(5-(((1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-(((3aR,6aS)-3a,6a-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-(((3aR,6aS)-3a,5,6a-trimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 15 N-(5-(((3aR,6aS)-5-etil-3a,6a-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- 20 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((6-metil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((6-etil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 25 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (7R,8aS)-2-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-ol,
- 30 3-((6-((5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)pirimidin-2-il)amino)piridin-3-il)metil)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidrospiro[benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-1,1'-ciclopropan]-7-il)-N-(5-((hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 35 5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 40 (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-5-fluoro-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-4-(1-(difluorometil)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 45 (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,

- (S)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (S)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- 5 (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- (R)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- 10 (R)-N-(5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina,
- 5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)-N-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina,
- 15 N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-amina,
- N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-(piperazin-1-ilmetil)pirimidin-2-amina,
- 20 N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-2-amina,
- 5-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-N-(5-fluoro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-7-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina,
- N-(5-((3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoropiridin-2-amina,
- 25 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-fluoro-N-(5-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)piridin-2-amina,
- 4-(6,6-dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-N-(5-((3-etil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina,
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección, que responde a la inhibición de la quinasa dependiente de ciclina 4/6, en donde la afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 35 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos una composición farmacéutica del mismo para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico.