

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 120**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2014 PCT/US2014/037344**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14182929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2014 E 14729182 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2994469**

54 Título: **Derivados de bencimidazol como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

**09.05.2013 US 201361821612 P**

**23.05.2013 US 201361826912 P**

**30.07.2013 US 201361860229 P**

**11.03.2014 US 201461951347 P**

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

**23.04.2019**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**

**333 Lakeside Drive**

**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**AKTOUDIANKIS, EVANGELOS;**

**CHIN, GREGORY;**

**CORKEY, BRITTON KENNETH;**

**DU, JINFANG;**

**ELBEL, KRISTYNA;**

**JIANG, ROBERT H.;**

**KOBAYASHI, TETSUYA;**

**LEE, RICK;**

**MARTINEZ, RUBEN;**

**METOBO, SAMUEL E.;**

**MISH, MICHAEL;**

**MUNOZ, MANUEL;**

**SHEVICK, SOPHIE;**

**SPERANDIO, DAVID;**

**YANG, HAI y**

**ZABLOCKI, JEFF**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 710 120 T3

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).

## DESCRIPCION

Derivados de bencimidazol como inhibidores de bromodominio

## 5 CAMPO

Esta solicitud se refiere a compuestos químicos que pueden inhibir, o que pueden modular de otra manera la actividad de una proteína que contiene bromodominio, incluyendo la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4), y a composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos.

10

## ANTECEDENTES

La familia bromodominio y extraterminal (BET) de proteínas (proteínas BET) son lectores del código epigenético que acoplan la acetilación de residuos de lisina en las histonas a cambios en la estructura de la cromatina y la expresión génica. La familia BET incluye BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT, todas las cuales se expresan ampliamente en diversos tejidos, con la excepción de BRDT, cuya expresión está restringida a los testículos. Ver Wu, S.Y. & Chiang, C.M., J. Biol. Chem., 282:13141-13145 (2007). Cada miembro de la familia BET contiene bromodominios en tándem en las regiones N-terminales que se unen específicamente a los residuos de lisina acetilados en las histonas H3 y H4. *Id.* Una vez que se unen a las histonas, las proteínas BET reclutan complejos de proteínas que modulan la transcripción génica ya sea directamente, como los activadores o represores transcripcionales, o indirectamente como los complejos de remodelación de cromatina. La BRD4 es el miembro mejor estudiado de la familia BET y se sabe que reconoce preferencialmente las marcas epigenéticas de histona H4 tetra-acetiladas. Ver Filippakopoulos, P., et al., Cell, 149: 214-231 (2012). La BRD4 recluta el complejo p-TEFb a los nucleosomas, que a su vez fosforila la cola C-terminal de la ARN polimerasa II y aumenta el alargamiento transcripcional de los genes colindantes. Ver Yang, Z., et al., Mol. Cell Biol., 28: 967-976 (2008); Urano, E., et al., FEBS Lett., 582: 4053-4058 (2008).

El código epigenético, incluyendo la acetilación de histonas, es altamente perturbado en muchos estados de enfermedad patológicos, lo que da como resultado la expresión aberrante de genes que controlan el destino celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular y los procesos inflamatorios. Ver, por ejemplo, Cohen, I., et al., Genes Cancer, 2: 631-647 (2011); Brooks, W.H., y et al., J. Autoimmun., 34: J207-219 (2010); Wierda, R.J., et al., J. Cell Mol. Med., 14: 1225-1240 (2010); Shirodkar, A.V. & Marsden, P.A., Curr. Opin. Cardiol., 26: 209-215 (2011); Villeneuve, L.M., et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 38: 401-409 (2011). Las proteínas BET, incluyendo la BRD4, se han identificado como mediadores importantes de los perfiles de expresión génica alterados que se encuentran en numerosas enfermedades incluyendo el cáncer, la diabetes, la obesidad, la aterosclerosis, los trastornos cardiovasculares y renales y la infección viral. Ver Muller, S., et al., Expert Rev. Mol. Med., 13: e29 (2011); Zhou, M., et al., J. Virol., 83: 1036-1044 (2009); Chung, C.W., et al., J. Med. Chem., 54: 3827-3838 (2011). Por ejemplo, a MYC se le ha implicado en la mayoría de los cánceres humanos y las proteínas BET se han identificado como factores reguladores de c-Myc; se ha demostrado que la inhibición de las proteínas BET, incluyendo la BRD4, regula por disminución la transcripción de MYC. Ver Delmore, J.E., et al. Cell, 146, 904-17 (2011); Lovén, J. et al., Cell, 153, 320-34 (2013). Por lo tanto, son necesarios inhibidores y moduladores de las proteínas BET, incluyendo la BRD4. Hay, D., et al., Medchemcomm.,4(1),140-144 (2013) divulga 5-y 6-isoxazolil-bencimidazoles 1-sustituidos simples que han demostrado ser inhibidores potentes de los bromodominios BET con selectividad sobre el bromodominio relacionado de la proteína de unión al elemento de respuesta AMP cíclica y Hewings, D.S., et al., J Med. Chem., 56, 3217-3227 (2013) divulga la optimización guiada por la estructura de los derivados de 3,5-dimetilisoxazol para desarrollar inhibidores potentes de la familia bromodominio BET con buena eficiencia de ligando, pero ninguno de estos documentos divulga compuestos de bencimidazol sustituidos con isoxazolilo que invariablemente tienen un sustituyente en la posición 4 del grupo benzimidazol.

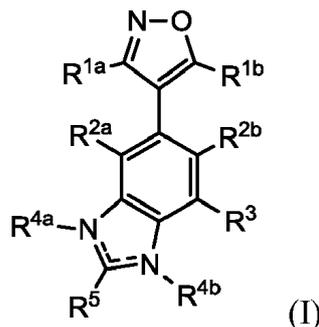
## 50 SUMARIO

Un aspecto proporciona un compuesto de Fórmula (I)

55

60

65



(I)

en el que

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

5 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente H o halo;

R<sup>3</sup> es -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

10

uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, y el otro está ausente;

15

R<sup>5</sup> es -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

20

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

25

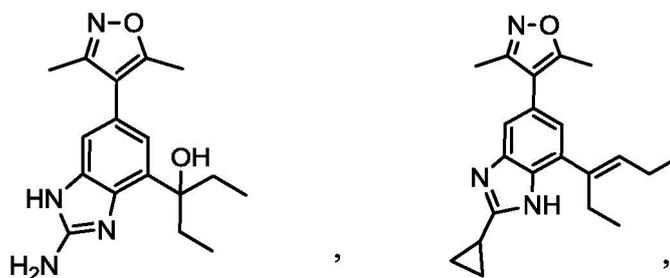
cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona; en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

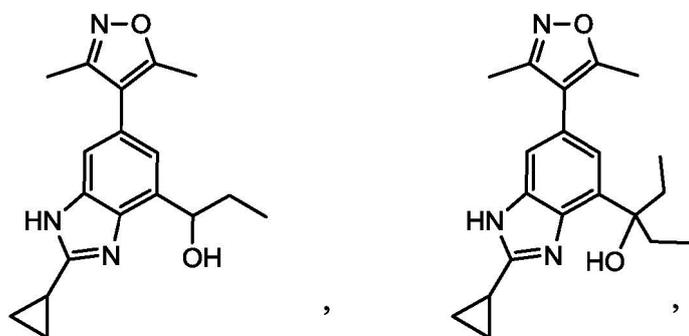
Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

35



40

45



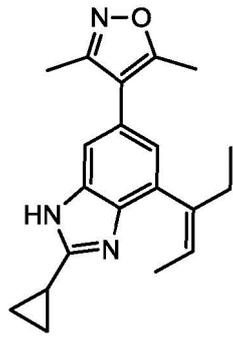
50

55

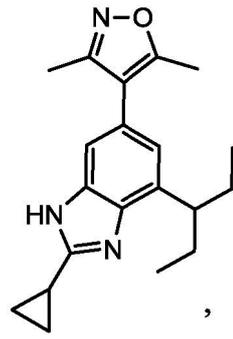
60

65

5



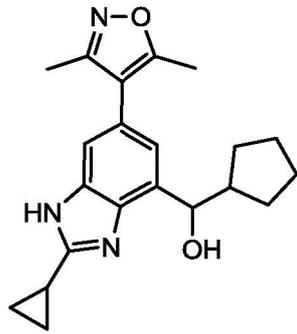
,



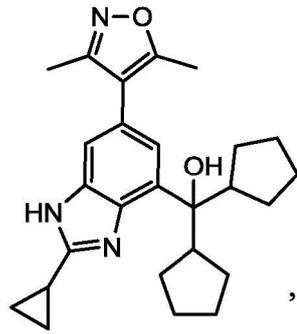
,

10

15



,

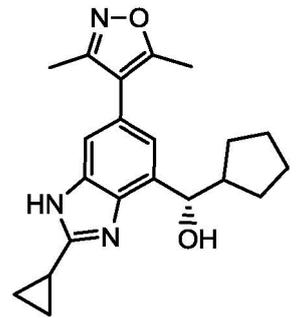


,

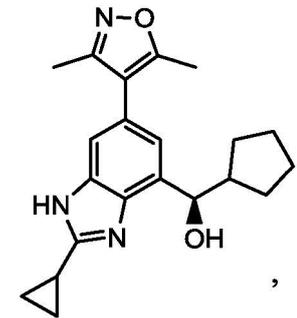
20

25

30



,

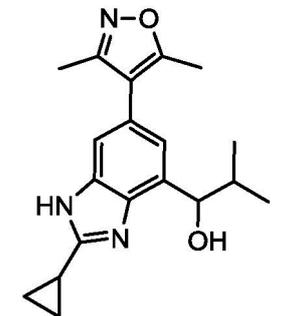


,

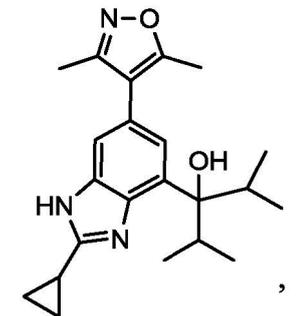
35

40

45



,



,

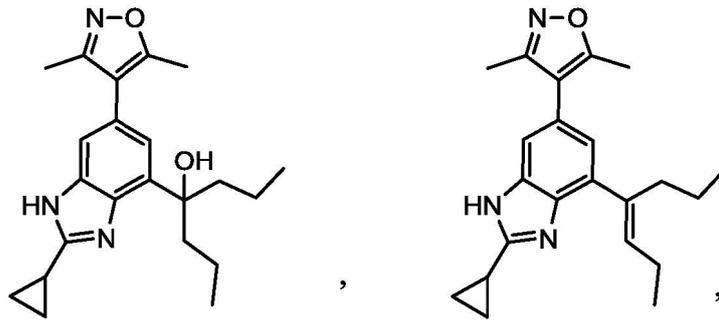
50

55

60

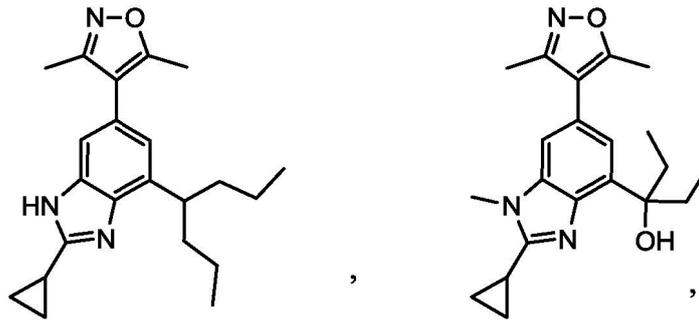
65

5



10

15

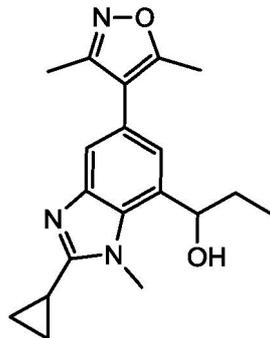


20

25

y

30

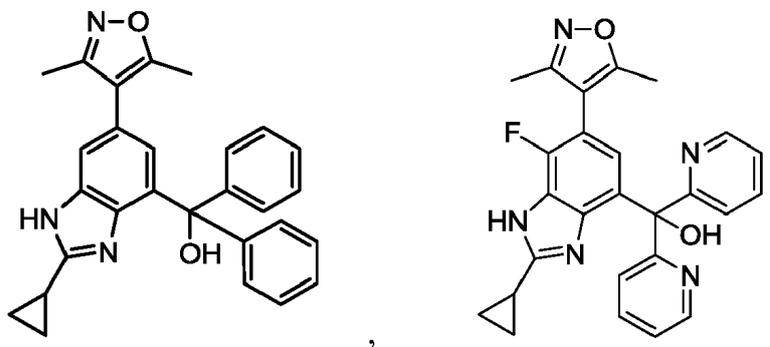


35

40

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

45



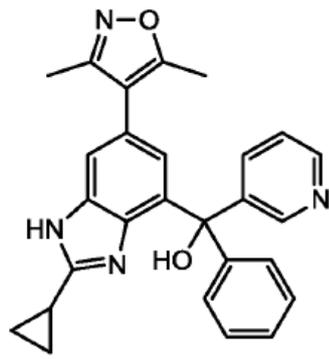
50

55

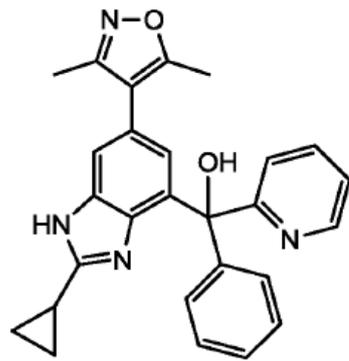
60

65

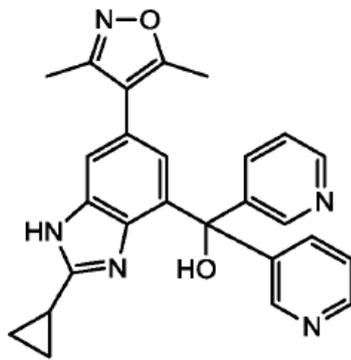
5



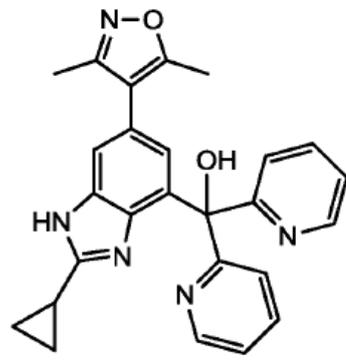
10



15

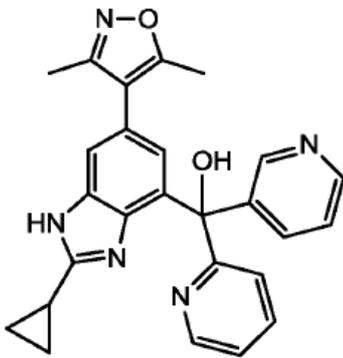


20

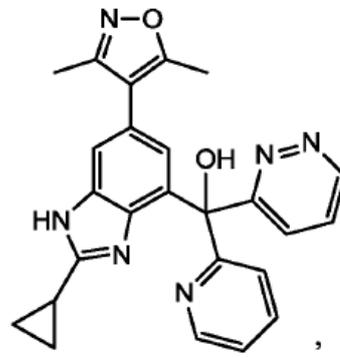


25

30

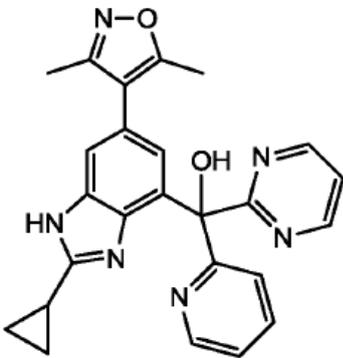


35

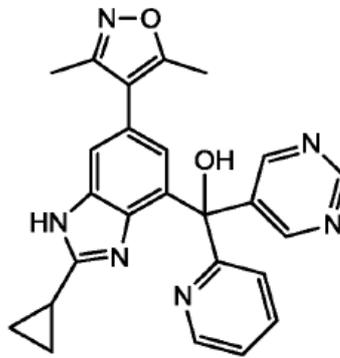


40

45



50

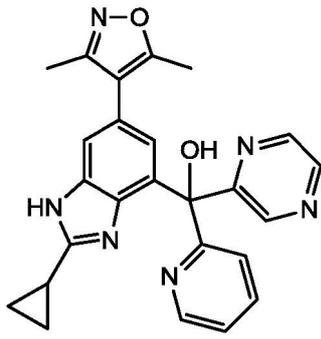


55

60

65

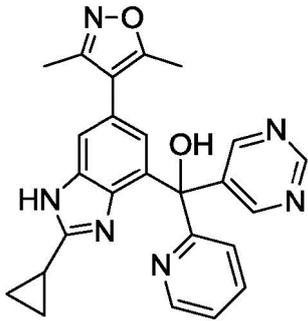
5



10



15

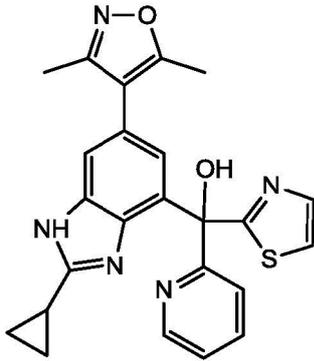


20



25

30



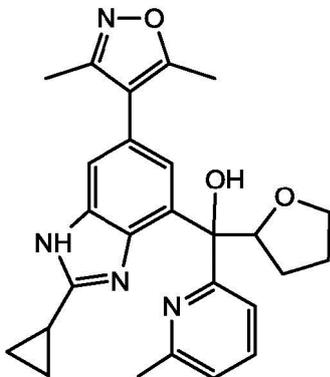
35



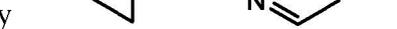
40

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

45



50



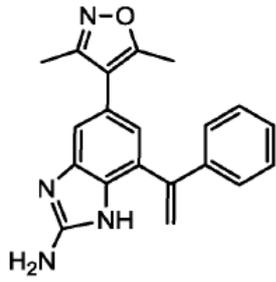
55

60

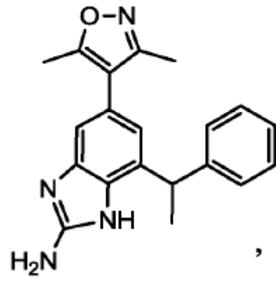
Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

65

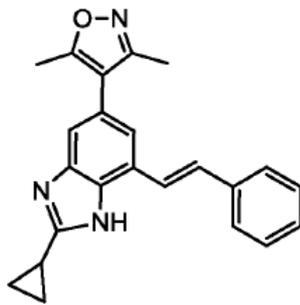
5



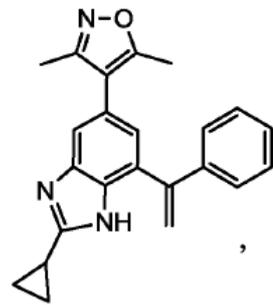
10



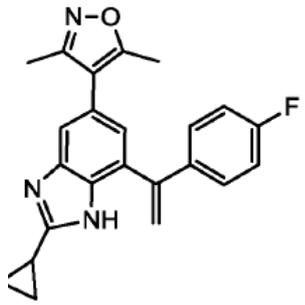
15



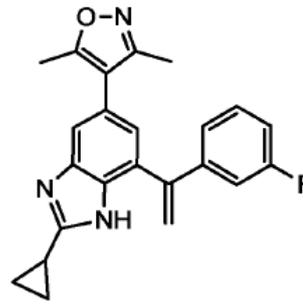
20



25

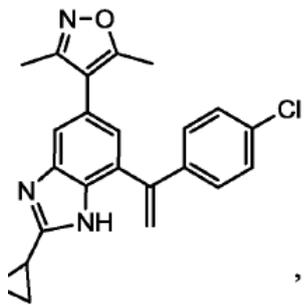


30

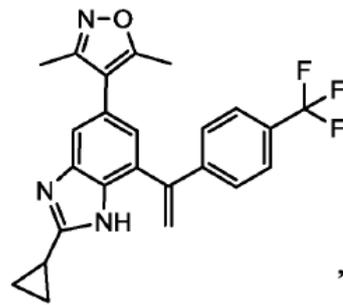


35

40

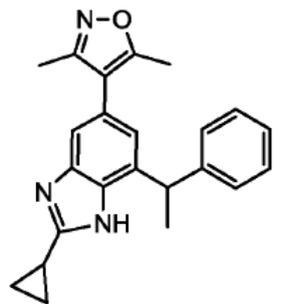


45

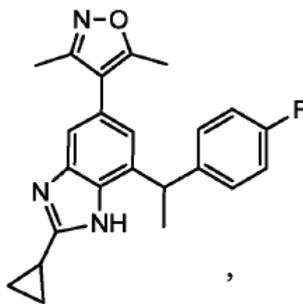


50

55

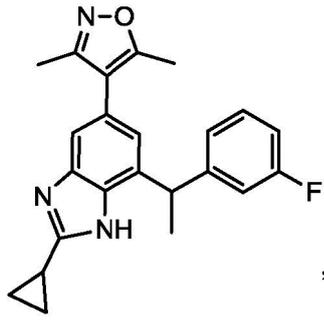


60

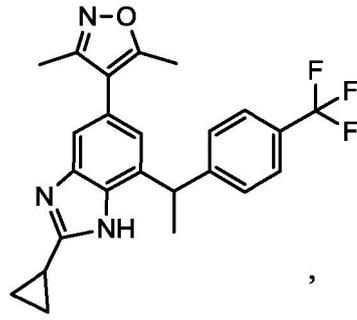


65

5



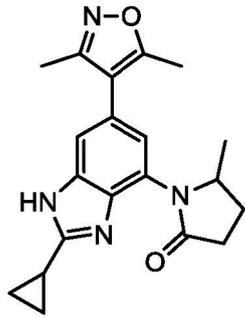
,



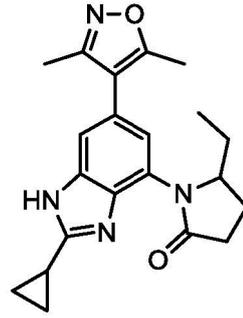
,

10

15



,

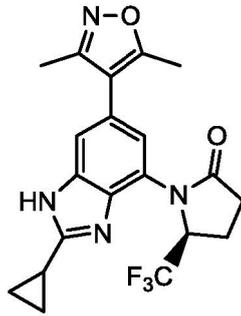


20

25

y

30



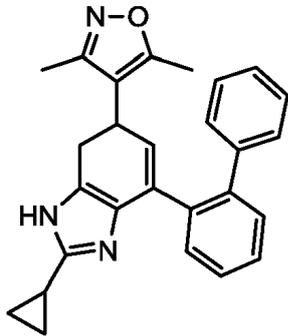
.

35

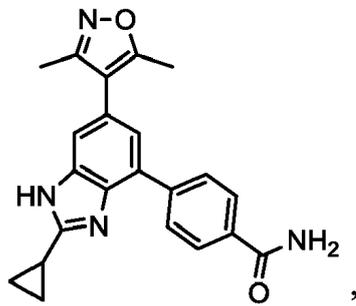
40

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

45



,



,

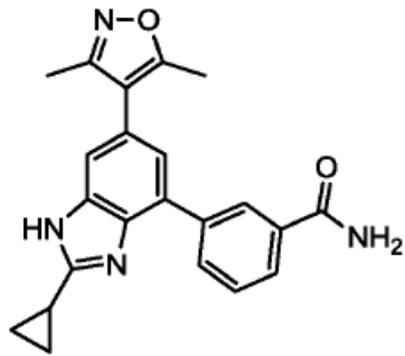
50

55

60

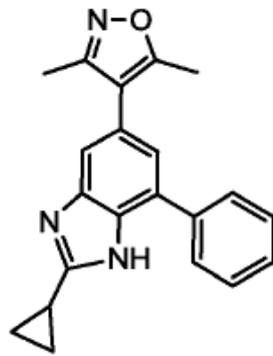
65

5



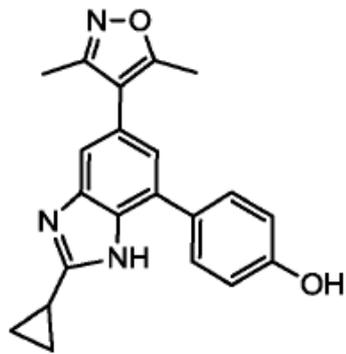
10

,



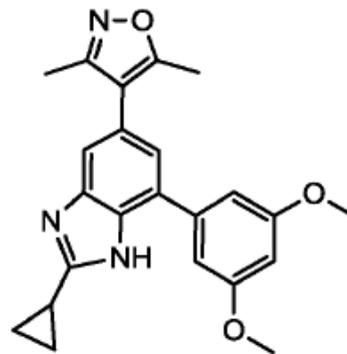
15

20



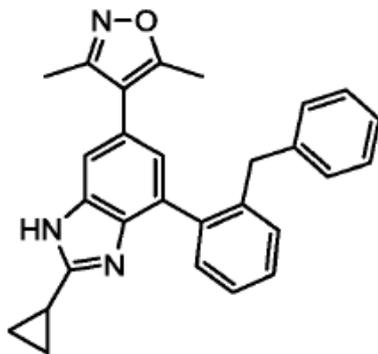
25

,



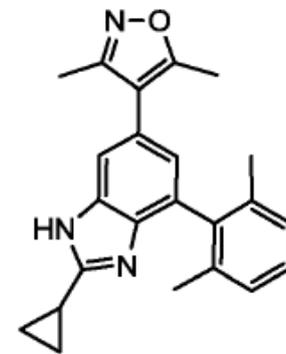
30

35



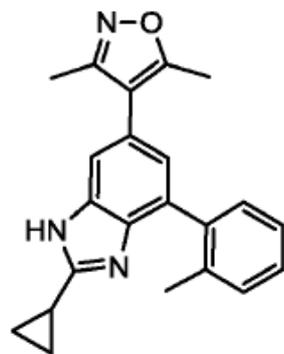
40

,



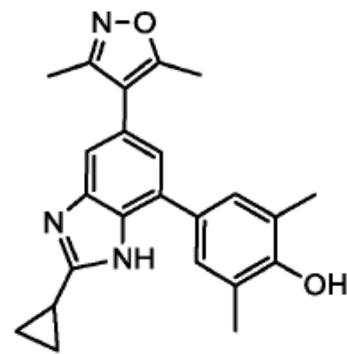
45

50



55

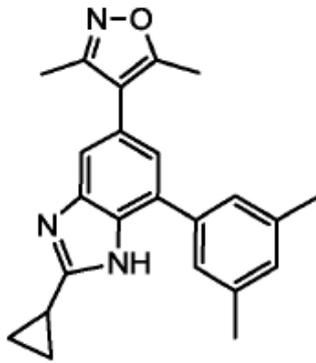
,



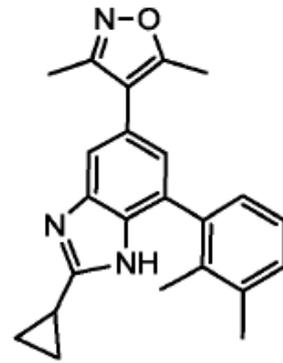
60

65

5



,

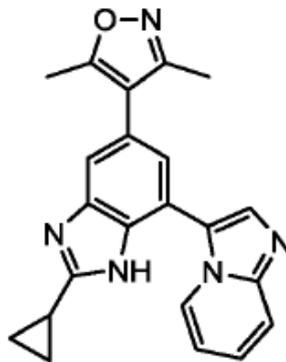


,

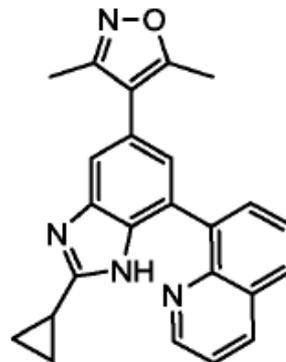
10

15

20



,

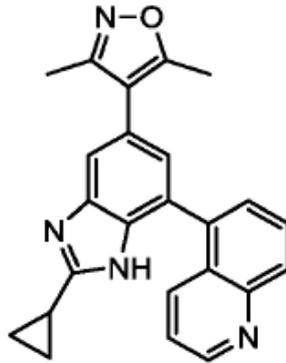


,

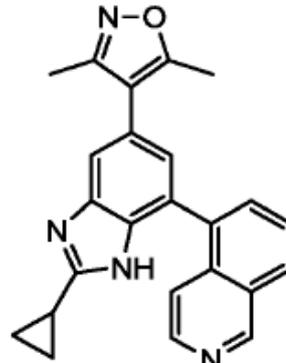
25

30

35



,

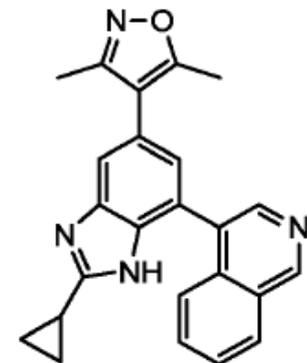


,

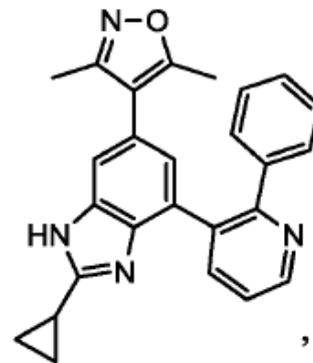
40

45

50



,



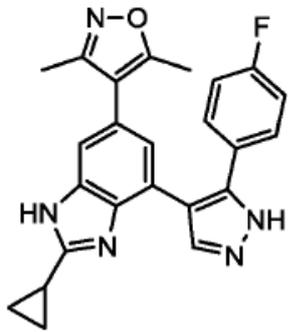
,

55

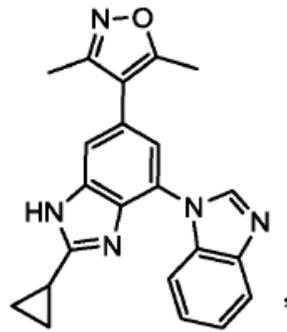
60

65

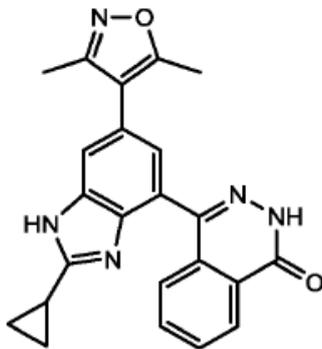
5



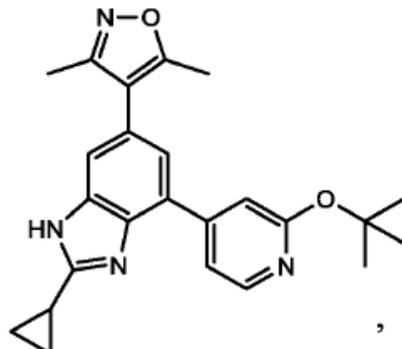
10



15

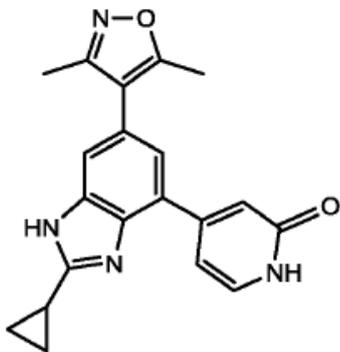


20

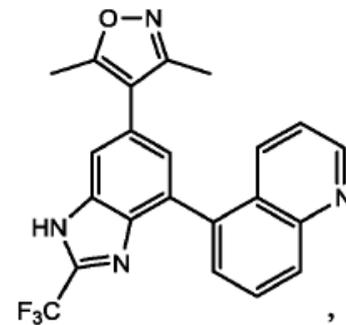


25

30

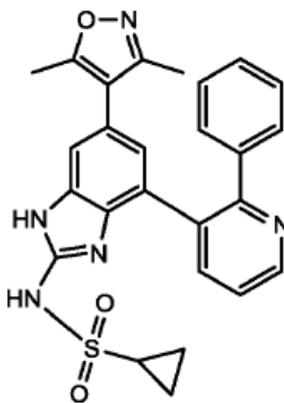


35

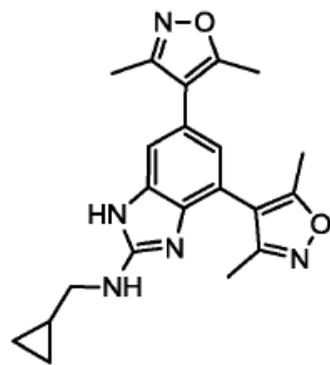


40

45



50

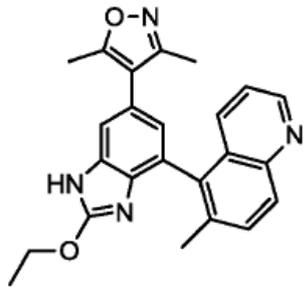


55

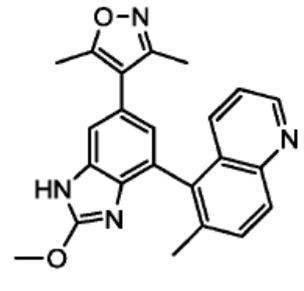
60

65

5

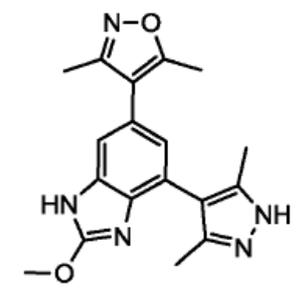


,

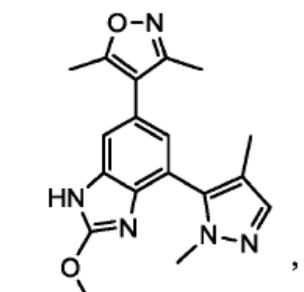


10

15

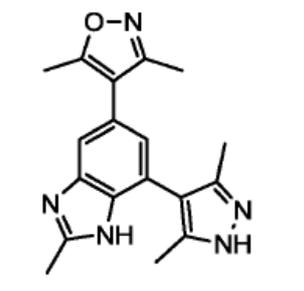


,

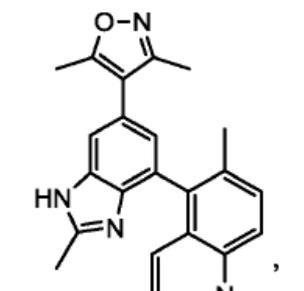


20

25



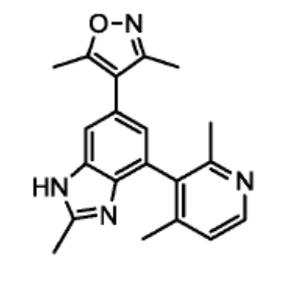
,



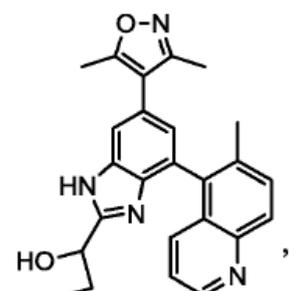
30

35

40

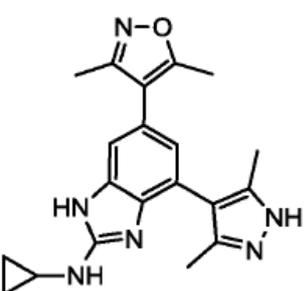


,

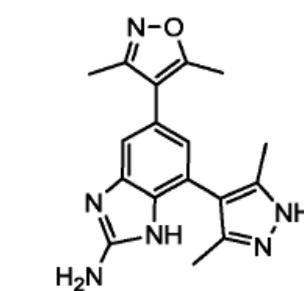


45

50



,

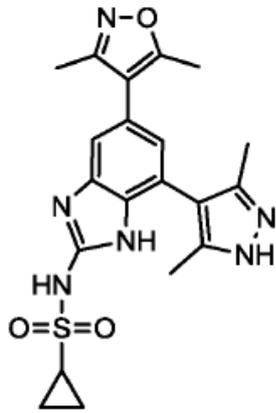


55

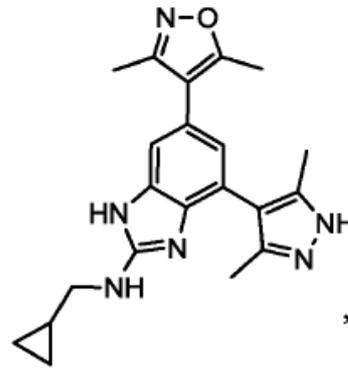
60

65

5

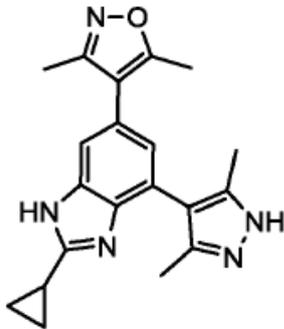


10

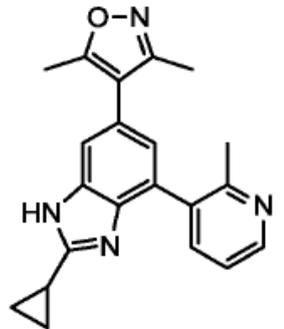


15

20

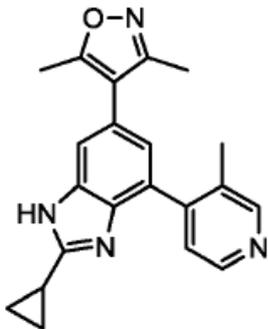


25

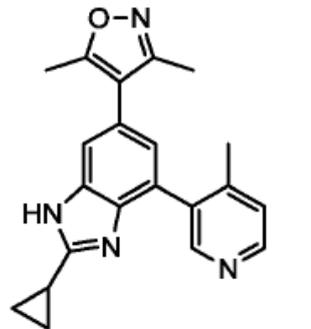


30

35

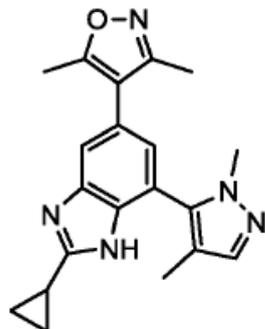


40

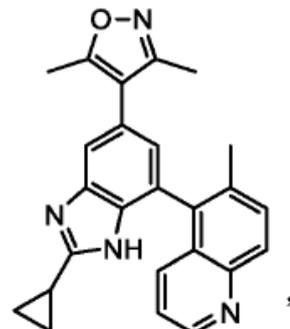


45

50



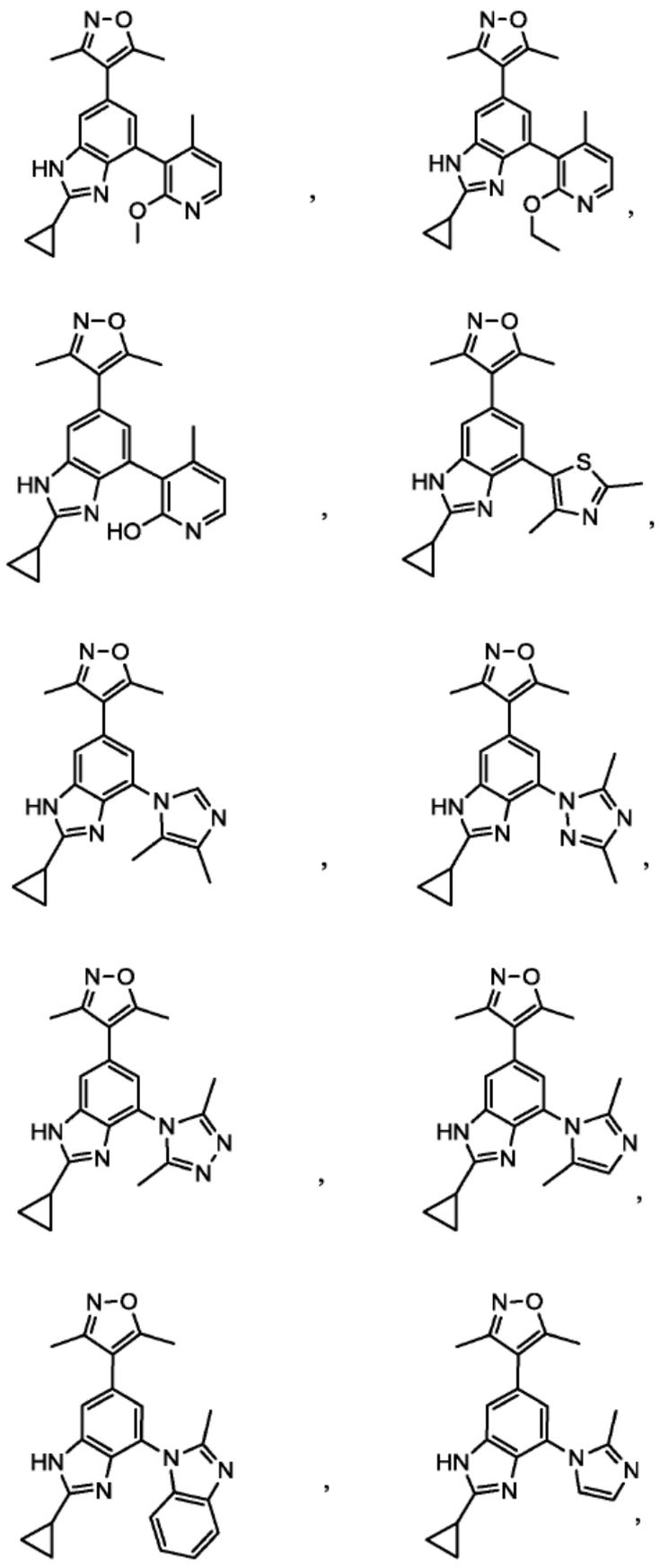
55



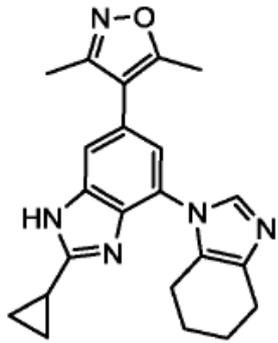
60

65

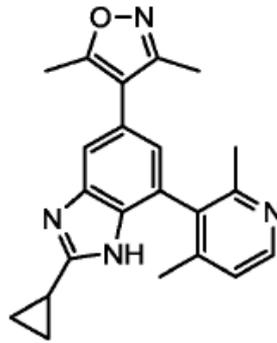
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



5



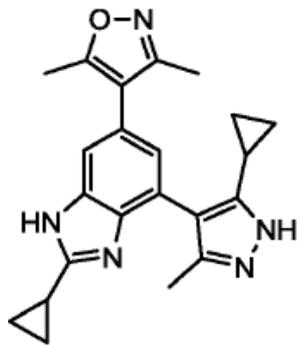
,



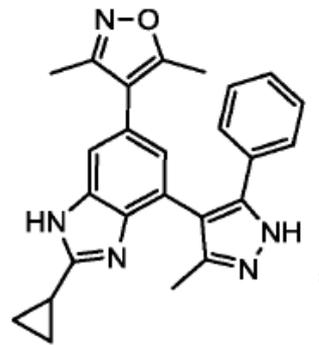
,

10

15



,

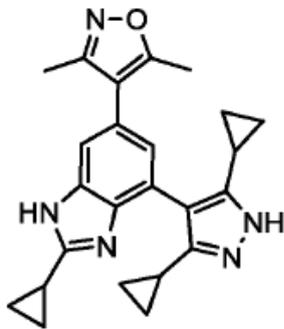


,

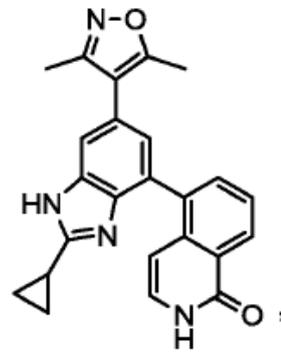
20

25

30



,



,

35

40

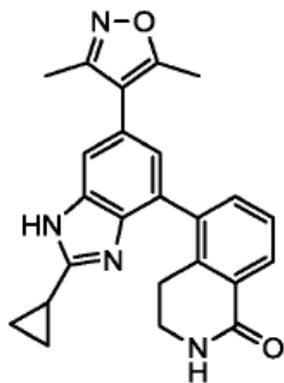
45

50

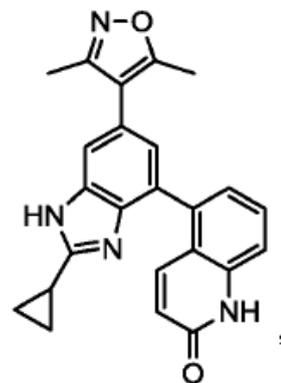
55

60

65

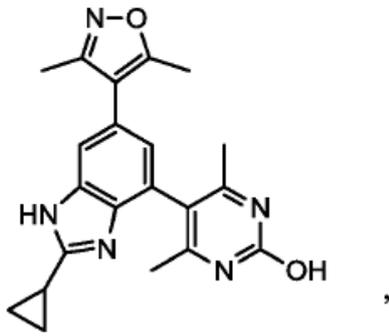


,

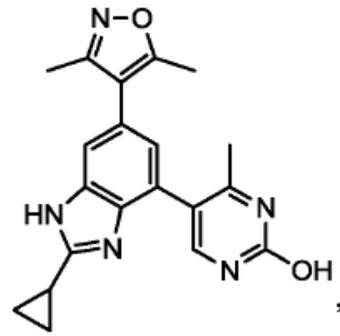


,

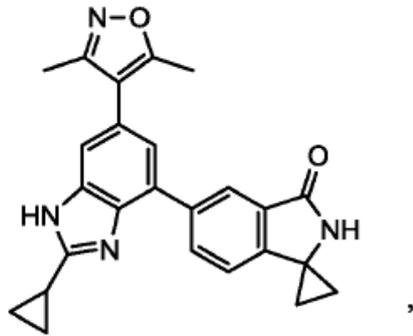
5



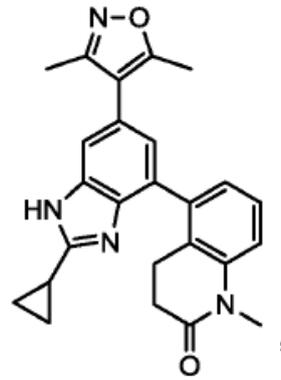
10



15

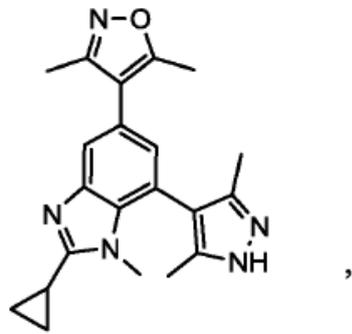


20

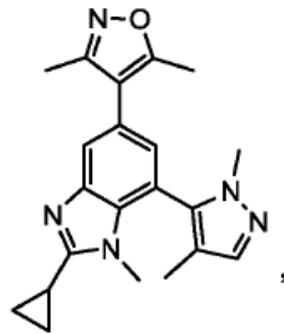


25

30

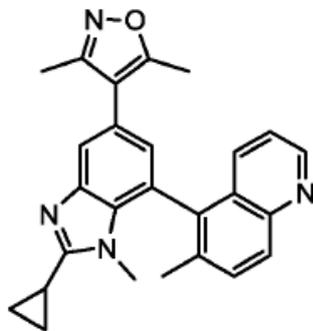


35

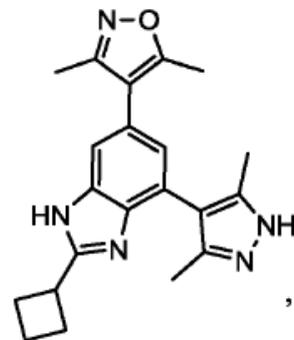


40

45



50

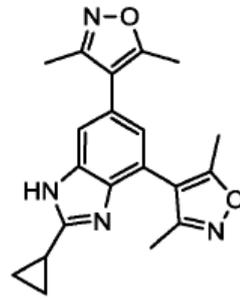
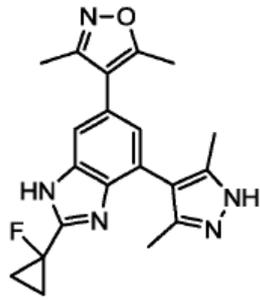


55

60

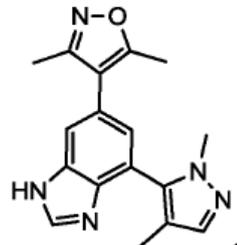
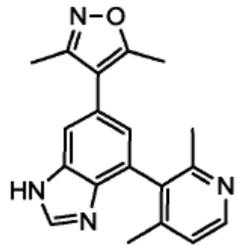
65

5



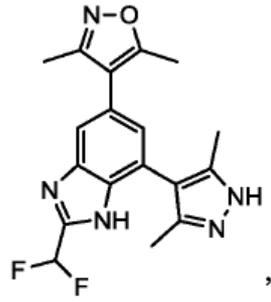
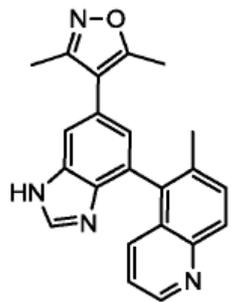
10

15



20

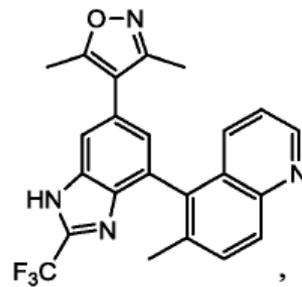
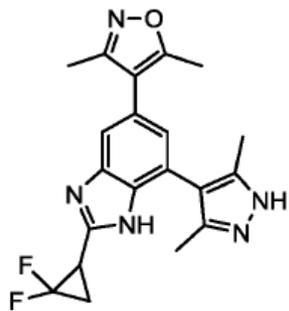
25



30

35

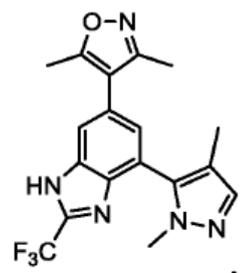
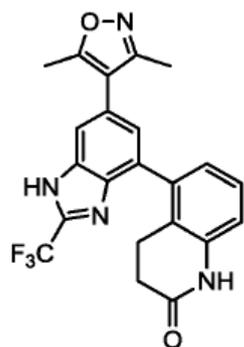
40



45

50

55



60

65

5

10

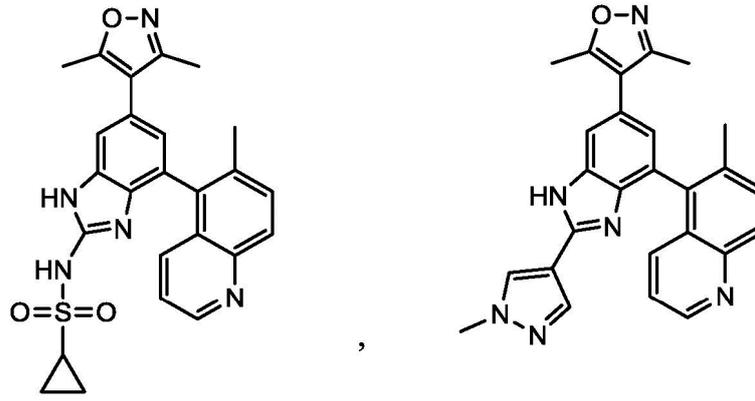
15

y

20

25

30

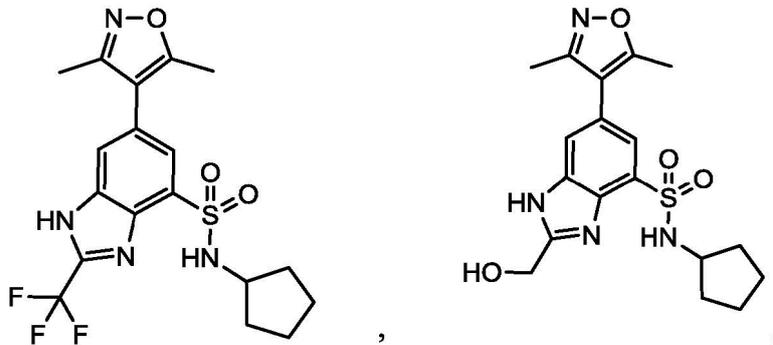


35

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

40

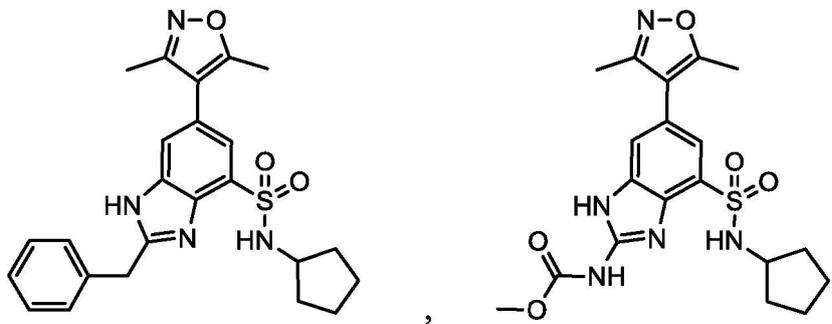
45



50

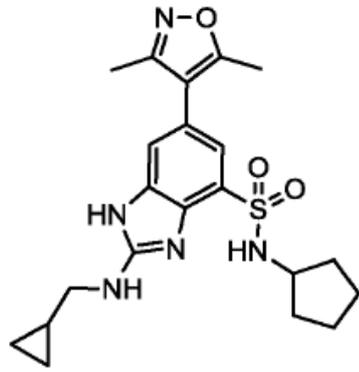
55

60

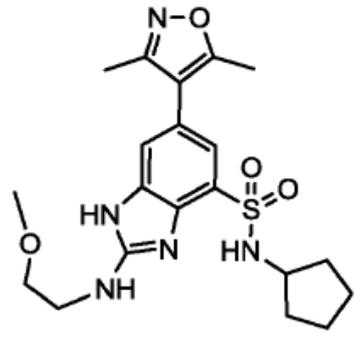


65

5

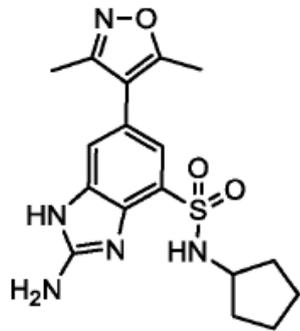


10

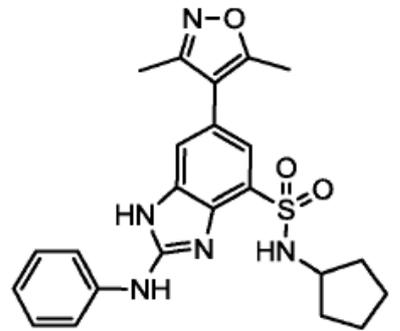


15

20

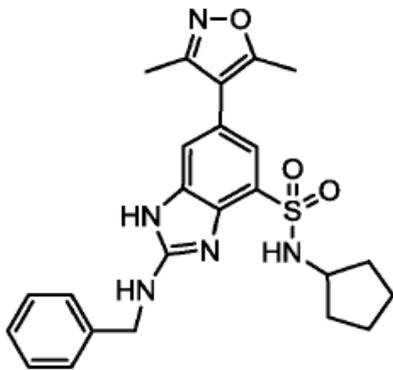


25

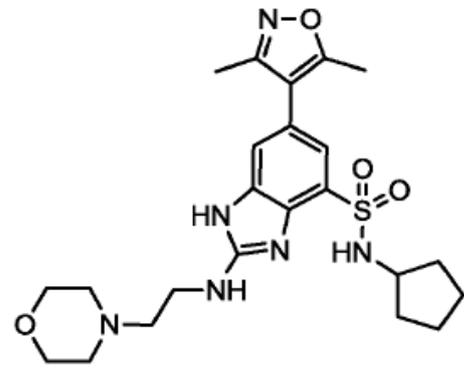


30

35

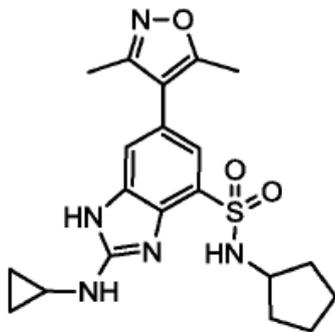


40

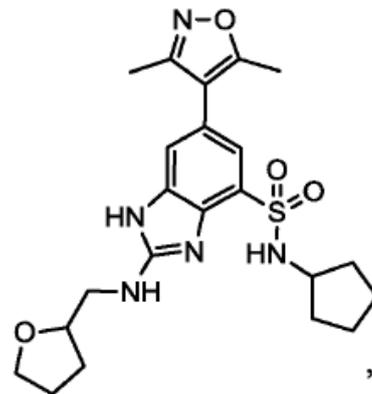


45

50



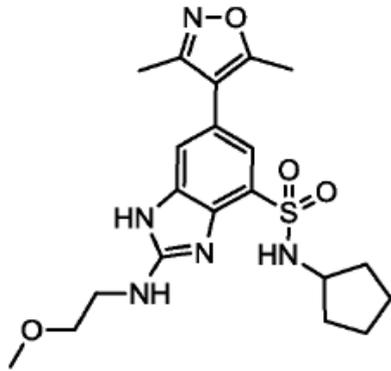
55



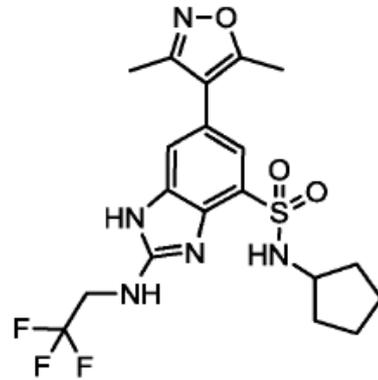
60

65

5



,



,

10

15

20

25

30

35

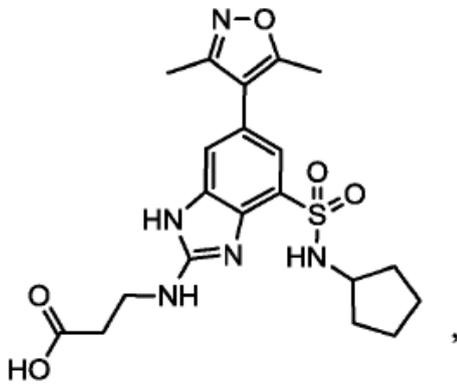
40

45

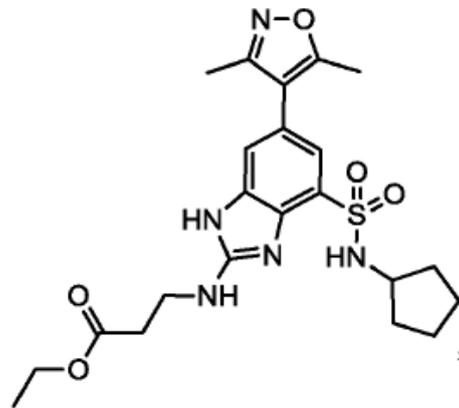
50

55

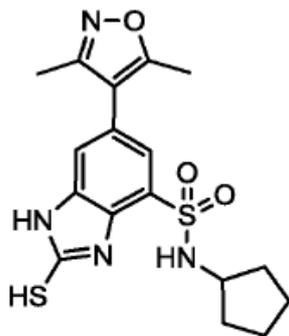
60



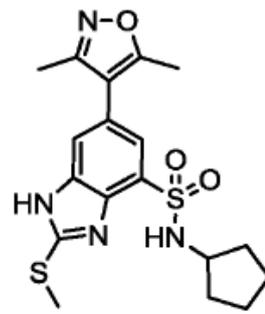
,



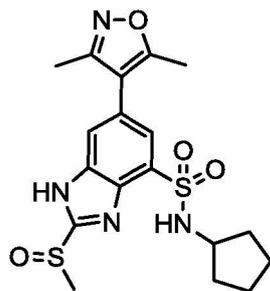
,



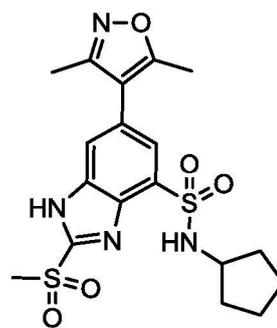
,



,



y

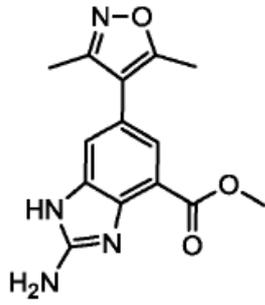


.

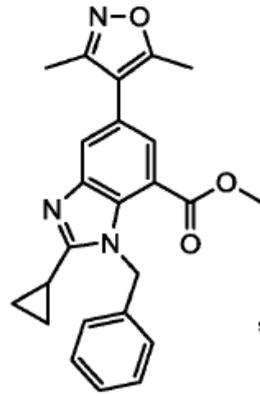
65

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

5

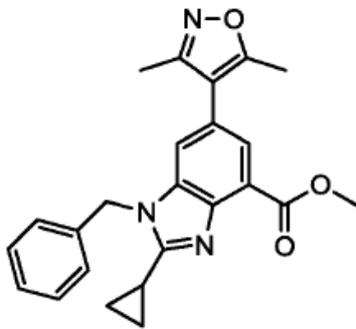


10

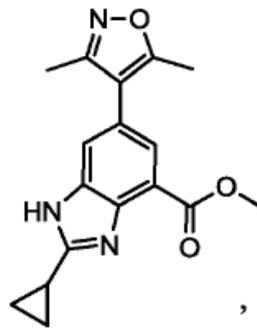


15

20

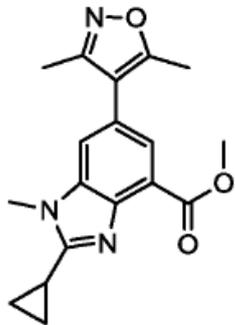


25

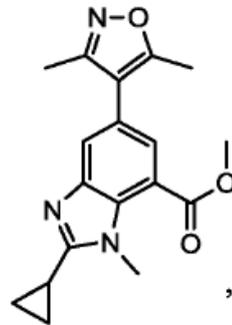


30

35

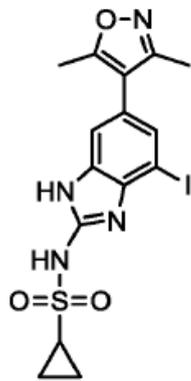


40

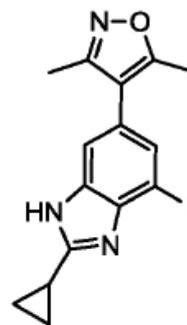


45

50



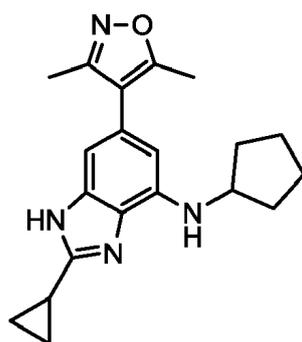
55



60

y

65



Otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente se describe un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En la presente también se describe un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que responde a la inhibición de una proteína que contiene bromodominio, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, la proteína que contiene bromodominio es BRD4.

En algunos aspectos, la enfermedad o afección se elige entre una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral, y la obesidad. En algunos aspectos, la enfermedad o afección se elige de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, enfermedad crónica obstructiva de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo diabetes de tipo I) y rechazo agudo de órganos trasplantados. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es cáncer, incluyendo cánceres hematológicos, linfoma, mielomas múltiples, leucemias, una neoplasia o un tumor (por ejemplo, un tumor sólido). En algunos aspectos, la enfermedad o afección es una neoplasia o cáncer del colon, recto, próstata (por ejemplo, cáncer de próstata resistente al castrado), pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), páncreas, hígado, riñón, cuello uterino, útero, estómago, ovario, mama (por ejemplo, cáncer de mama basal o tipo basal, y cáncer de mama triple negativo), piel (por ejemplo, melanoma), sistema nervioso (incluyendo el cerebro, meninges y sistema nervioso central, incluyendo un neuroblastoma, un glioblastoma, un meningioma y un meduloblastoma). En algunos aspectos la enfermedad o afección es un carcinoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un carcinoma hepatocelular. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma de células B. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es linfoma de Burkitt. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma difuso de células B grandes. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es mieloma múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es leucemia linfocítica crónica. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es cardinoma NUT de línea media. En algunos aspectos el sujeto es un humano.

En algunos aspectos, el compuesto se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, nasal u oral. En un aspecto, el compuesto se administra por vía oral.

También se describe un método para inhibir un bromodominio, que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la inhibición del bromodominio.

También se describe un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. Además, se describe un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o afección sensible a la inhibición de una proteína que contiene bromodominio. También se describe un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento descrito anteriormente. También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o afección sensible a la inhibición de una proteína que contiene bromodominio. También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento descrito anteriormente.

También se describen kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente.

También se describen artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringuilla precargada o una bolsa intravenosa.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra que el compuesto 1020-18 inhibió la viabilidad de 240 líneas celulares de cáncer. Se informa de los valores relativos de  $IC_{50}$ .

La FIG. 2 muestra la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto MM.1S por el compuesto 1020-18.

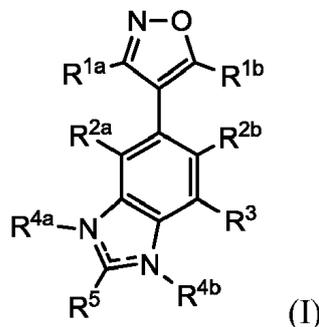
La FIG. 3 muestra la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto DHL-10 por el compuesto 1020-18.

La FIG. 4 muestra la inhibición por el compuesto 1020-18 de la unión de BRD4 en el superpotenciador de IgH.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente se describen compuestos de Fórmula (I), que incluyen compuestos de Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, y métodos para usar y elaborar tales compuestos.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I)



en los que

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente H o halo;

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, y el otro está ausente;

R<sup>5</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

5 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

10 cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

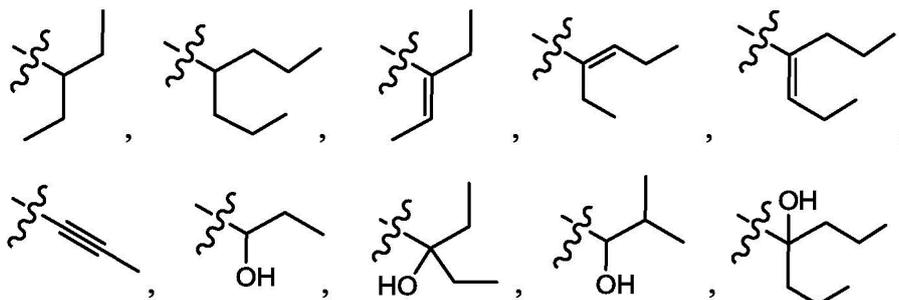
20 Los compuestos de Fórmula (I) (que incluyen compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), que se describen a continuación) pueden incluir, independientemente, una o más de las siguientes características. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características específicas para proporcionar realizaciones adicionales.

25 En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> que, como se define en la presente, incluye alqueno, alquino y cicloalquilo. En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son diferentes, y en otros compuestos R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son iguales. En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-5 grupos R<sup>20</sup>. En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son ambos metilo. En algunos compuestos, uno de R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> es un metilo y el otro es un metilo sustituido con un hidroxilo. En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son ambos metilo sustituido con un hidroxilo. En algunos compuestos, uno de R<sup>1a</sup> o R<sup>1b</sup> es un metilo y el otro es un metilo sustituido con una amina. En algunos compuestos, R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son ambos metilo sustituido con una amina.

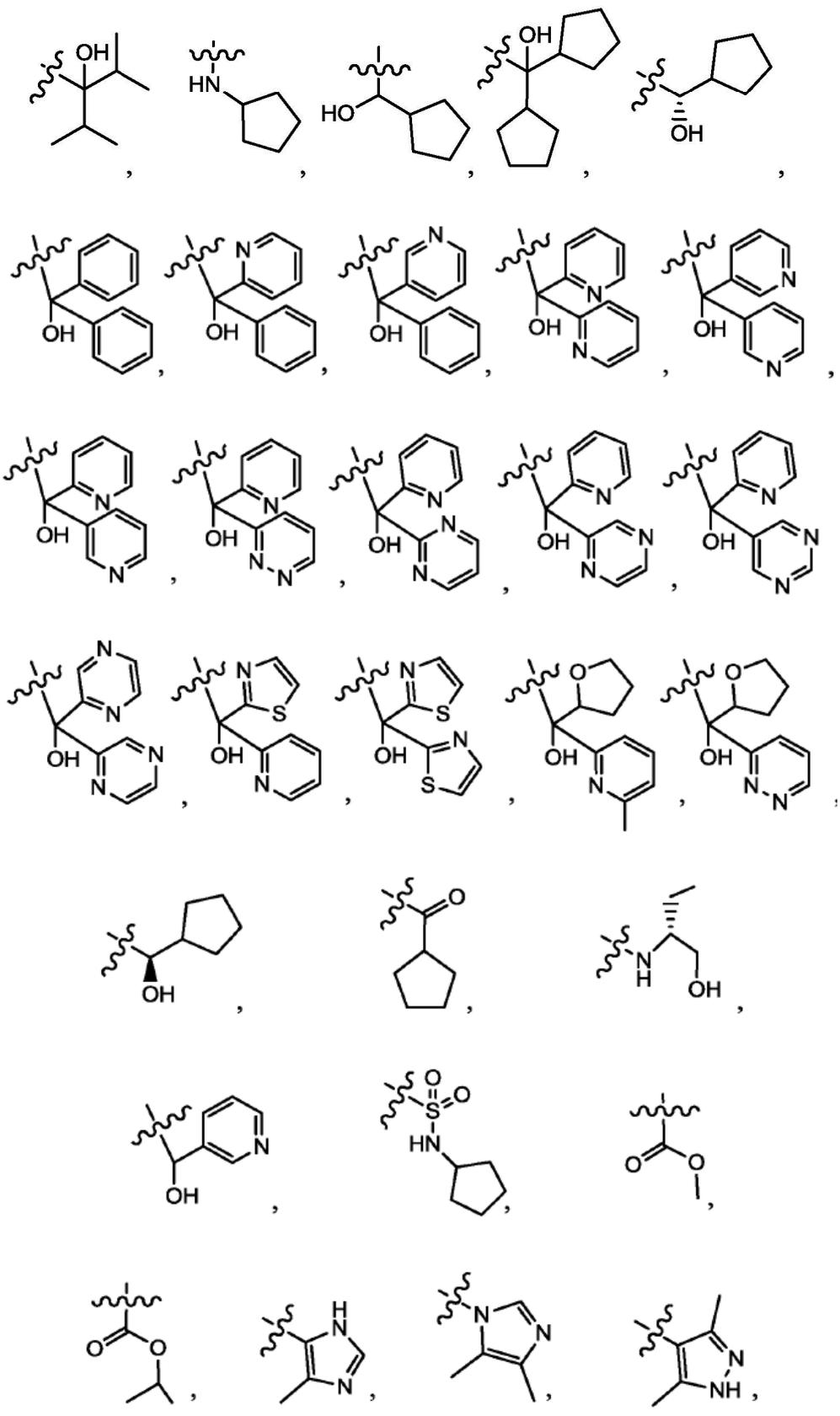
30 En algunos compuestos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son ambos H. En algunos compuestos, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son ambos halo. En algunos compuestos, uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> es H y el otro es halo. En algunos compuestos, el halo es -F o -Cl.

35 En algunos compuestos, R<sup>3</sup> es -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son como se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos, R<sup>3</sup> es -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub> o heteroarilo C<sub>5-10</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en algunos compuestos R<sup>3</sup> es -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en donde cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> es independientemente arilo C<sub>5-10</sub> o heteroarilo C<sub>5-10</sub>. En algunos compuestos, R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>2</sup>, en donde R<sup>20</sup> se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos, el heteroalquilo es un heterocicloalquilo. En otros compuestos, R<sup>3</sup> es arilalquilo C<sub>6-20</sub> o heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En otros compuestos, R<sup>3</sup> es arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, o heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos, R<sup>3</sup> es amino opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en algunos compuestos R<sup>3</sup> es -NH<sub>2</sub>, y en otros compuestos R<sup>3</sup> es -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, en donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroalquilo C<sub>1-10</sub> o heteroarilo C<sub>5-10</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

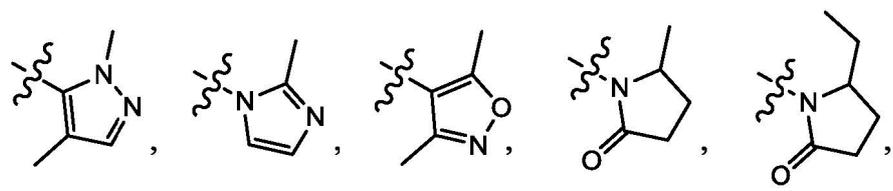
Otros ejemplos no limitativos de R<sup>3</sup> incluyen los siguientes:



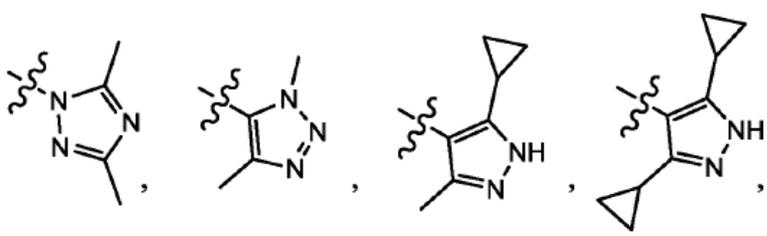
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



5

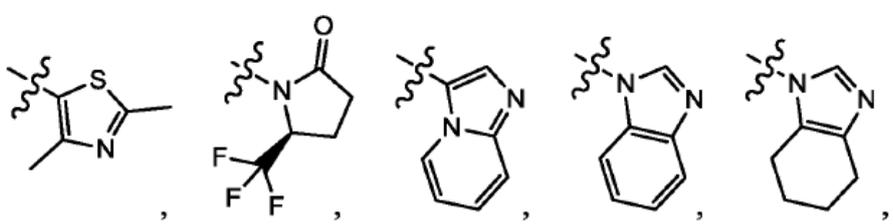


10



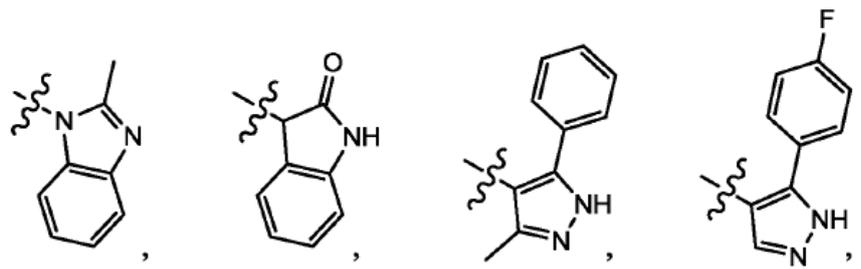
15

20



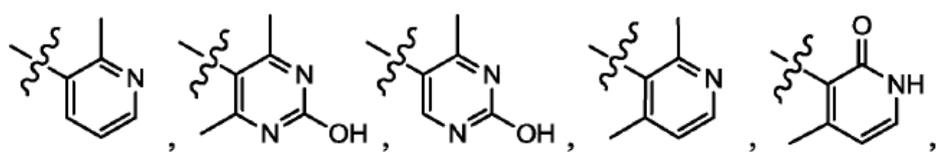
25

30



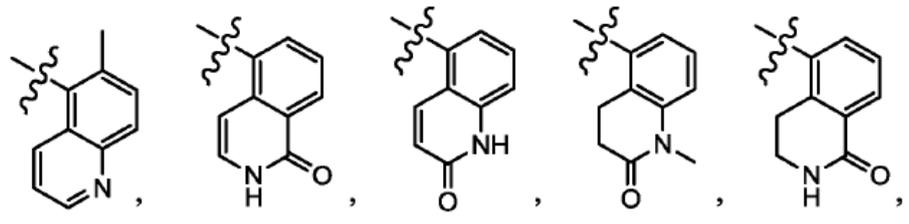
35

40



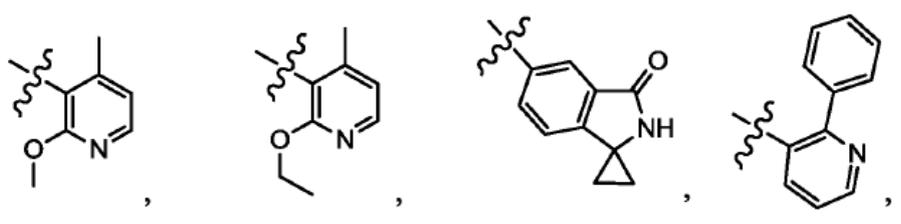
45

50

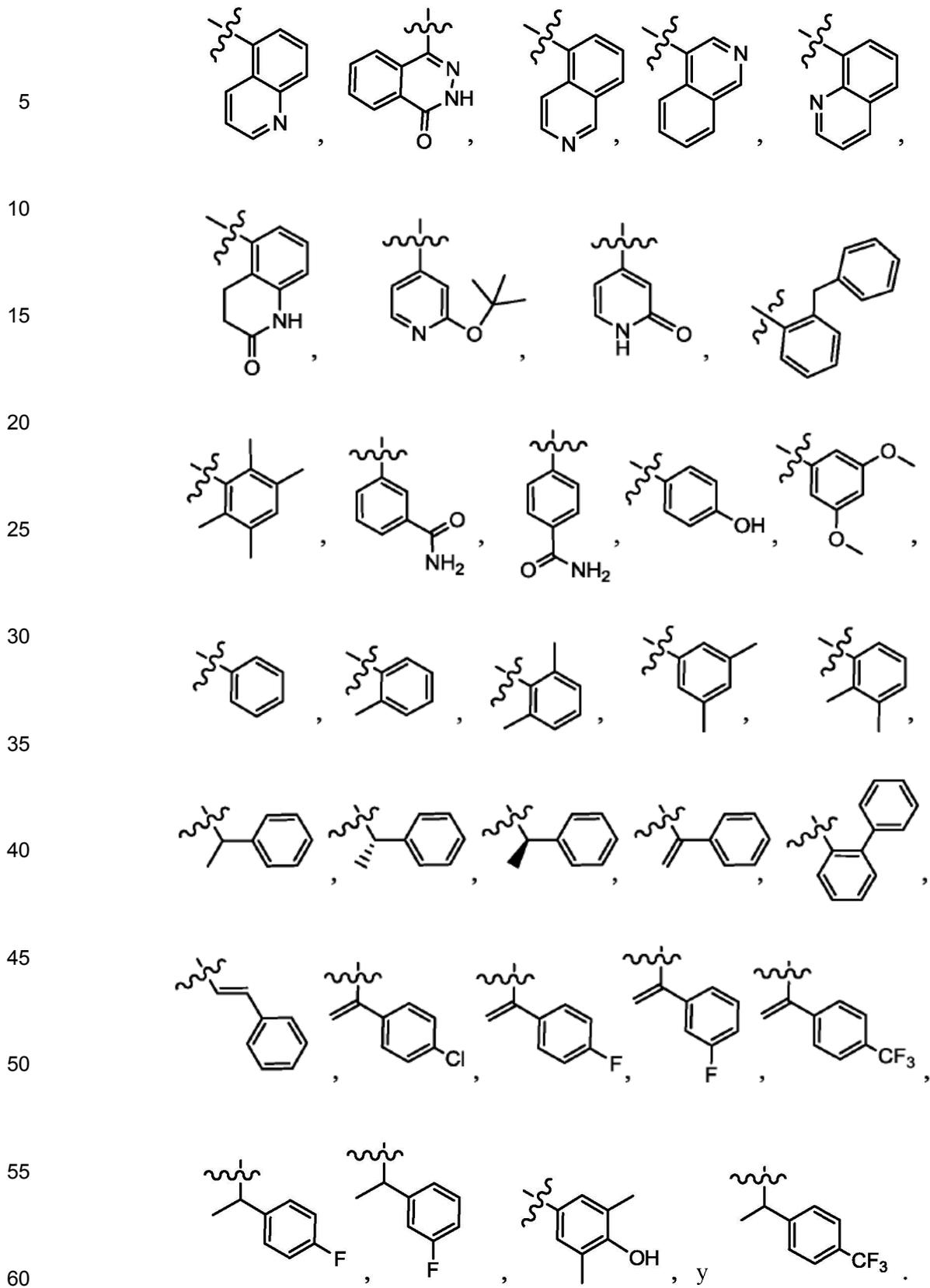


55

60



65

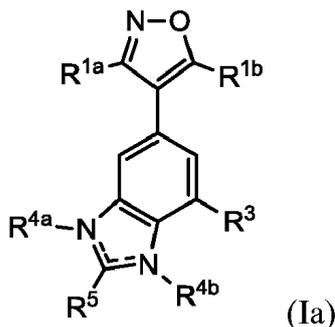


En algunos compuestos, uno de R<sup>4a</sup> o R<sup>4b</sup> es H y el otro está ausente, es decir, en algunos compuestos R<sup>4a</sup> es H y R<sup>4b</sup> está ausente, y en otros compuestos R<sup>4a</sup> está ausente y R<sup>4b</sup> es H. En otros compuestos, uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> es alquilo y el otro está ausente, es decir, en algunos compuestos R<sup>4a</sup> es alquilo y R<sup>4b</sup> está ausente, y en otros compuestos R<sup>4a</sup> está ausente y R<sup>4b</sup> es alquilo. En algunos compuestos el alquilo es metilo.

En algunos compuestos,  $R^5$  es  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$  o  $-S(O)_2NR^aR^b$ , en donde  $R^a$  y  $R^b$  se han descrito anteriormente. En algunos compuestos,  $R^5$  es  $-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$ , o  $-S(O)_2NR^aR^b$ , en donde cada  $R^a$  y  $R^b$  es independientemente alquilo  $C_{1-10}$  o arilo  $C_{5-10}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en algunos compuestos,  $R^5$  es  $-NHC(O)OR^a$ , en donde  $R^a$  es metilo. En algunos compuestos,  $R^5$  es  $-NHS(O)_2R^a$ , en donde  $R^a$  es alquilo  $C_{1-10}$  o arilo  $C_{5-10}$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en algunos compuestos  $R^5$  es  $-NHS(O)_2R^a$ , en donde  $R^a$  es ciclopropilo. En algunos compuestos,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste de H, alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$ , amino, arilo  $C_{5-10}$ , arilalquilo  $C_{6-20}$ , heteroalquilo  $C_{1-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$  y heteroarilalquilo  $C_{6-20}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ , en donde  $R^{20}$  se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos,  $R^5$  es alquilo  $C_{1-10}$  opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos, el alquilo  $C_{1-10}$  es un cicloalquilo  $C_{1-10}$ , por ejemplo, ciclopropilo. En otros compuestos,  $R^5$  es amino opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en algunos compuestos  $R^5$  es  $-NH_2$ , y en otros compuestos  $R^5$  es  $-NR^yR^z$ , en donde  $R^y$  es H y  $R^z$  es alquilo, por ejemplo, ciclopropilo. En otros compuestos,  $R^5$  es alcoxi, por ejemplo, metoxi.

En algunos compuestos,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^5$  están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos  $R^{20}$  como se ha descrito anteriormente. En algunos compuestos,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^5$  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos  $R^{20}$ . En algunos compuestos, cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alcoxi, amino, ciano, halo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, y sulfonilo. En algunos compuestos, cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de arilo, alquilarilo, heteroarilo y heteroalquilarilo. En algunos compuestos,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  y  $R^5$  no están sustituidos. En algunos compuestos,  $R^{20}$  no está sustituido.

Un subconjunto de compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos de Fórmula (Ia)



en los que

$R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ ;

$R^3$  es

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$ , o  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; o se selecciona del grupo que consiste de alquilo  $C_{1-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$ , amino, arilo  $C_{5-10}$ , arilalquilo  $C_{6-20}$ , heteroalquilo  $C_{1-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$ , y heteroarilalquilo  $C_{6-20}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ ;

uno de  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ , y el otro está ausente;

$R^5$  es

$-C(O)OR^a$ ,  $-NHC(O)OR^a$ ,  $-NHS(O)_2R^a$ , o  $-S(O)_2NR^aR^b$ ; o se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo  $C_{1-10}$ , haloalquilo  $C_{1-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$ , amino, arilo  $C_{5-10}$ , arilalquilo  $C_{6-20}$ , heteroalquilo  $C_{1-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$  y heteroarilalquilo  $C_{6-20}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ ;

cada  $R^a$  y  $R^b$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo  $C_{1-10}$ , arilo  $C_{5-10}$ , arilalquilo  $C_{6-20}$ , heteroalquilo  $C_{1-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$ , y heteroarilalquilo  $C_{6-20}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos  $R^{20}$ ; y

cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo  $C_{1-10}$ , alcoxi  $C_{1-10}$ , amino, amido, amidino, arilo  $C_{5-10}$ , arilalquilo  $C_{6-20}$ , azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo  $C_{1-10}$ , heteroalquilo  $C_{1-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$ , heteroarilalquilo  $C_{6-20}$ , hidroxilo, hidrazino, imino,

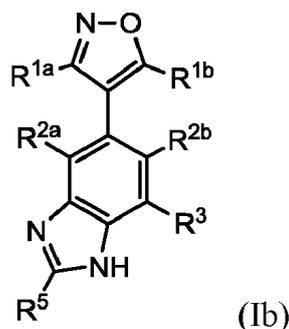
oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;  
 en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro subconjunto de compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos de Fórmula (Ib)

10



15

20

(Ib)

en los que

25

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente H o halo;

30

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

35

R<sup>5</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

40

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

45

cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

50

en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

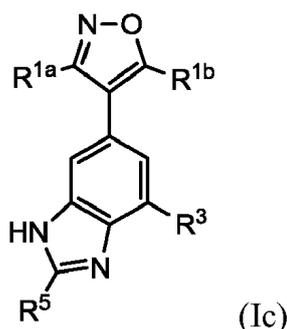
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

Otro subconjunto de compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos de Fórmula (Ic)

60

65



15 en los que

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

20 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>5</sup> es

25 -C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

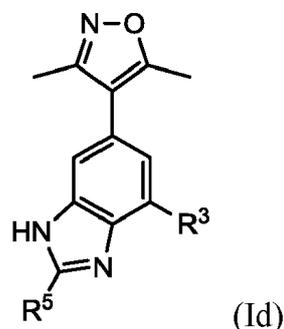
30 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

35 cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonylo, tiocianato, tiol y tiona;

40 en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Otro subconjunto de compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos de Fórmula (Id)



60 en los que

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

65 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

R<sup>5</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

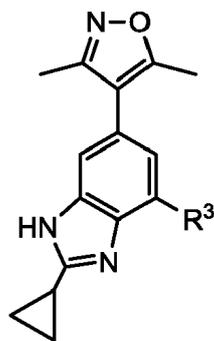
cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro subconjunto de compuestos de Fórmula (I) se refiere a compuestos de Fórmula (Ie)



(Ie)

en los que

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Debe observarse que, tal como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "a", "y", y "el" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye una referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y demás.

Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. A menos que se requiera química o estructuralmente, el orden en que se escribe un grupo químico no indica ni implica ninguna direccionalidad. Por ejemplo, el grupo "-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-" es equivalente a "-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-" y ambos pueden estar conectados en cualquier dirección. El prefijo "C<sub>u-v</sub>" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono, uno o más de los cuales, en ciertos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.) pueden reemplazarse con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Además, pueden usarse o no ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede ser referido como un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente.

"Alquilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo alifático, es decir, cualquier grupo hidrocarburo no aromático lineal, ramificado, cíclico o espiro o un isómero o una combinación de los mismos. Como se usa en la presente, el término "alquilo" incluye términos usados en la técnica para describir grupos hidrocarburo alifáticos saturados e insaturados con uno o más puntos de unión, incluyendo alquilenilo (un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono), alquilenilo (un grupo alifático divalente), alquinilo (un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono), cicloalquilo (un grupo alifático cíclico), alquilocicloalquilo (un grupo alifático lineal o ramificado unido a un grupo alifático cíclico), y similares. Los grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo; etilo; propilos como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), y ciclopropilos como ciclopropan-1-ilo, etc.; butilos como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobután-1-ilo; butenos (por ejemplo, (E)-but-2-eno, (Z)-but-2-eno); pentilos; pentenos; hexilos; hexenos; octilos; decilios; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, espiro[2,4]heptilo y similares. Un grupo alquilo comprende de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, alquilo es un grupo hidrocarburo alifático saturado, monovalente, lineal o ramificado, que comprende de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilenilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene por lo menos un sitio de insaturación de vinilo (>C = C<). Los grupos alquilenilo incluyen etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares. El alquinilo puede tener de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquinilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. También se pretende que el término "alquinilo" incluya aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. El alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

"Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo como se define en la presente, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo, benzoilo, benciloxicarbonilo y similares.

"Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo C(=O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo -NR<sup>y</sup>C(=O)R<sup>z</sup>, en donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, heteralquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se unen opcionalmente con el nitrógeno o carbono unido al mismo para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

"Amino" se refiere al grupo -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> en donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido).

"Amidino" se refiere al grupo -C(=NR<sup>x</sup>)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> donde R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, arilo, heteralquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido).

5 "Arilo" se refiere a un grupo con uno o más anillos aromáticos. Puede ser un anillo aromático individual o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí, se enlazan covalentemente, o se enlazan a través de uno o más como una fracción de metileno o etileno. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, aquellos grupos derivados de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, bifenilo, criseno, anión de ciclopentadienilo, difenilmetilo, fluoranteno, fluoreno, indano, indeno, naftaleno, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno, trifenileno, y similares. Un grupo arilo comprende de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 5 a 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, arilo es un anillo aromático individual o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí.

10 "Aralalquilo" (también "aralquilo") se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo. Los grupos arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, tolilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, fenilvinilo, difenilmetilo y similares. Por ejemplo, el "arilalquilo" puede unirse al resto del compuesto de fórmula (I) a través del grupo arilo. Alternativamente, el "arilalquilo" puede unirse al resto del compuesto de fórmula (I) a través del grupo alquilo. Cuando se pretenden fracciones alquilo específicas, puede usarse la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Un grupo arilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y la porción arilo del grupo arilalquilo puede comprender de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunos casos, un grupo arilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y la porción arilo del grupo arilalquilo puede comprender de 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

"Arioxi" se refiere al grupo -O-arilo, incluyendo a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

25 "Azido" se refiere al grupo -N<sub>3</sub>.

"Ácido borónico" se refiere al grupo -B(OH)<sub>2</sub>.

30 "Éster de ácido borónico" se refiere a un derivado éster de un compuesto de ácido borónico. Los derivados de éster de ácido borónico adecuados incluyen aquellos de la fórmula -B(OR)<sub>2</sub> en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el éster de ácido borónico puede ser un éster de pinacol o un éster de catecol.

"Carbamoilo" se refiere al grupo -C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se definen como en "amino" anteriormente.

35 "Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -(=O)-.

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sales del mismo.

40 "Éster de carboxilo" o "éster carboxi" se refiere a los grupos -C(O)OR, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En una realización, R es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

45 "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

50 "Cicloalquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono y sin heteroátomos en el anillo y que tiene un anillo individual o múltiples anillos incluyendo sistemas de anillos fusionados, con puente y espiró. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, el término "cicloalquilo" se aplica cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidronaftaleno- 5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo.

55 "Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

60 "Haloalquilo" se refiere a la sustitución de grupos alquilo con de 1 a 5 o, en algunas realizaciones, de 1 a 3 grupos halo, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Br, -CFCIBr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, y similares, y además incluye aquellos grupos alquilo como perfluoroalquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

65 "Haloarilo" se refiere a grupos arilo con uno o más sustituyentes halo o halógeno. Por ejemplo, los grupos haloarilo incluyen grupos fenilo en los que de 1 a 5 hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Los grupos haloarilo incluyen, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, clorofluorofenilo y similares.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferente heteroátomo o grupo heteroatómico. Por ejemplo, heteroalquilo puede incluir 1, 2 o 3 grupos heteroatómicos, por ejemplo, 1 grupo heteroatómico. Los heteroátomos incluyen, pero no están limitados a, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -P(O)<sub>2</sub>-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo. El término "heteroalquilo" incluye heterocicloalquilo (un grupo heteroalquilo cíclico), alquil-heterocicloalquilo (un grupo alifático lineal o ramificado unido a un grupo heteroalquilo cíclico), y similares. Los grupos heteroalquilo incluyen, pero no están limitados a, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -NRCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NRCH<sub>3</sub>, y similares, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo heteroalquilo comprende de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y heteroátomos.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, heteroarilo puede incluir 1, 2 o 3 grupos heteroatómicos, por ejemplo, 1 grupo heteroatómico. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolina, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, pirenina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolo, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Un grupo heteroarilo comprende de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono y heteroátomos en el anillo o anillos, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo de 5 a 10 átomos de carbono y heteroátomos.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo arilalquilo en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, heteroarilalquilo puede incluir 1, 2 o 3 grupos heteroatómicos. Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de grupos heteroarilo con sustituyentes alquilo (por ejemplo, metilpiridina, dimetilisoxazol, etc.), grupos heteroarilo hidrogenados (dihidroquinolinas, por ejemplo, 3, 4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc.), isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona, di(piridin-2-il)metilo, di(piridin-3-il)metilo, di(piridin-4-il)metilo, y similares. Un grupo heteroarilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono y heteroátomos.

"Heterocicloalquilo" es un subconjunto de "heteroalquilo" y se refiere a un grupo cicloalquilo saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos incluyen, pero no están limitados a, N, P, O, S, etc. Un grupo heterocicloalquilo también puede contener un heteroátomo o grupo cargado, por ejemplo, un grupo amonio cuaternizado como -N+(R)<sub>2</sub>- en donde R es alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, etc. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de epóxido, imidazolidina, morfina, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-bromopiperidina, N-cloropirrolidina, N-cloropiperidina, un N,N-dialquilpirrolidinio, como N,N-dimetilpirrolidinio, un N,N-dialquilpiperidinio como N,N-dimetilpiperidio, y similares. El grupo heterocicloalquilo comprende de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono y heteroátomos en el anillo o anillos. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo incluye 1, 2 o 3 grupos heteroatómicos.

"Hidrazino" se refiere al grupo -NHNH<sub>2</sub>.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Imino" se refiere al grupo -C(=NR)- en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descritos posteriormente puede pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no lo hace.

"Óxido" se refiere a los productos resultantes de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos y sulfonas.

"Oxo" se refiere a un oxígeno con enlace doble (=O). En los compuestos en los que un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno  $sp^2$ , se indica un N-óxido.

5 "Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

15 "Sustituido" (como en, por ejemplo, "alquilo sustituido") se refiere a un grupo en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado independientemente con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no están limitados a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares llegaron definiendo sustituyentes con otros sustituyentes añadidos hasta el infinito (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no se pretende que estén incluidos en la presente. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cuando un grupo descrito anteriormente como "opcionalmente sustituido" está sustituido, ese sustituyente en sí no está sustituido. De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con grupos flúor o grupos heteroarilo 5 que tienen dos átomos del anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en la presente. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no está limitado a "arilalquilo". Generalmente, los grupos sustituidos tendrán de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes o 1 sustituyente. Alternativamente, los grupos opcionalmente sustituidos de la invención pueden estar sin sustituir.

"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente  $-S(O)_2-$ .

40 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, como los tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido a tanto una fracción  $-NH-$  del anillo y una fracción  $=N-$  del anillo como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles.

45 "Tiocianato" se refiere al grupo  $-SCN$ .

"Tiol" se refiere al grupo  $-SH$ .

"Tiona" se refiere a un grupo de tiocetona ( $=S$ ).

50 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

55 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, 2 ácido naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza o por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Listas no limitativas representativas de sales

farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

5 También pueden usarse las siguientes abreviaturas: AcOH: ácido acético; nBuLi: n-butillitio; CC: cromatografía en columna; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de cesio; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DCM: diclorometano; CH<sub>3</sub>MgI: yoduro de metil magnesio; CuCl<sub>2</sub>: cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino) azufre; DEAD: dietil azodicarboxilato; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo(s); h: hora; H<sub>2</sub>: hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: cloruro de hidrógeno; H<sub>2</sub>O: agua; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; KCN: cianuro de potasio; LHMSD: hexametildisilazida de litio; LiAlH<sub>4</sub>: hidruro de litio y aluminio; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; MeCN: acetonitrilo; MeI: yoduro de metilo; MeOH: metanol; MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio; MgCO<sub>3</sub>: carbonato de magnesio; mg: miligramo; MsCl: cloruro de mesilo; mmol: milimoles ml: mililitro; hidrógeno sulfito de sodio; mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico; N: normalidad; N<sub>2</sub>: nitrógeno; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: carbonato de sodio; NaHCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio; NaNO<sub>2</sub>: nitrito de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: bisulfato de sodio; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio; NBS: N-bromosuccinimida; NH<sub>4</sub>Cl: cloruro de amonio; NH<sub>4</sub>OAc: acetato de amonio; NMR: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbono; PPh<sub>3</sub>: trifenil fosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; RT: temperatura ambiente; SOCl<sub>2</sub>: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía en capa fina; µl: microlitro.

20 Se entiende que pueden usarse combinaciones de grupos químicos y que serán reconocidas por personas expertas en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" se referiría a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Se pueden contemplar un gran número de tales combinaciones.

25 También se proporcionan compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se sabe en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radioactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos han mostrado que pueden aumentar la resistencia al metabolismo, y por tanto pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Ver por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

35 Los compuestos de una fórmula dada descrita en la presente abarcan el compuesto divulgado y todas las sales, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, profármacos, solvatos y formas deuteradas farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se especifique lo contrario.

40 "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto descrito en la presente que puede ser eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada. Estos términos incluyen la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar.

45 "Sujeto" y "sujetos" se refieren a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

50 "Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente: (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predisuesto a la enfermedad pero aún no ha experimentado ni mostrado síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

55 En algunos aspectos, la enfermedad o afección se elige de una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral y obesidad. En algunos aspectos, la enfermedad o afección se elige entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo diabetes tipo I), y rechazo agudo de órganos trasplantados. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es cáncer, incluyendo cánceres hematológicos, linfoma, mielomas múltiples, leucemias, una neoplasia, cáncer o tumor (por ejemplo, un tumor sólido). En algunos aspectos, la enfermedad o afección es una neoplasia, cáncer o tumor del colon, recto, próstata (por ejemplo, cáncer de próstata resistente al castrado), pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), páncreas, hígado, riñón, cuello uterino, útero, estómago, ovario, mama (por ejemplo, cáncer de mama basal o tipo basal, y cáncer de

mama triple negativo), piel (por ejemplo, melanoma), sistema nervioso (incluido el cerebro, meninges, y el sistema nervioso central, incluyendo un neuroblastoma, un glioblastoma, un meningioma y un meduloblastoma). En algunos aspectos la enfermedad o afección es un carcinoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un carcinoma hepatocelular. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma de células B. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es linfoma de Burkitt. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma difuso de células B grandes. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es mieloma múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es leucemia linfocítica crónica. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un carcinoma de línea media NUT. En algunos aspectos el sujeto es un humano.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, intravenosamente, intraperitonealmente, parenteralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, oralmente, tópicamente, como un inhalador, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse oralmente. La administración oral puede ser, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. Al elaborar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo se diluye habitualmente con un excipiente y/o encierra dentro de un portador para que pueda estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen por lo menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes de Estados Unidos N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones pueden, en algunas realizaciones, formularse en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg. En otras realizaciones, para administración parenteral, Cada unidad de dosificación contiene de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en la presente. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinara habitualmente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, y la gravedad de los síntomas del sujeto.

En ciertas realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de 0,1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo, por ejemplo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo. Tales niveles de dosificación pueden, en ciertos casos, ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En otras realizaciones, los niveles de dosificación pueden ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg por sujeto por día. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria pueden contener de 1 mg a 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad o afección particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede dispersarse uniformemente en toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en la presente pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Se describen kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un envase adecuado. En un ejemplo, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente.

Se describen artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringuilla precargada, y una bolsa intravenosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse o administrarse con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse simultáneamente con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales, o pueden administrarse secuencialmente (antes o después) de uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales.

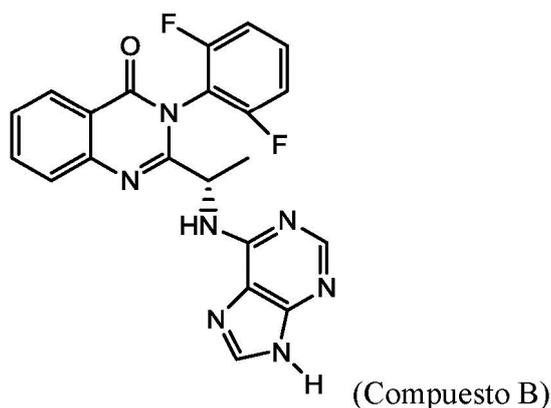
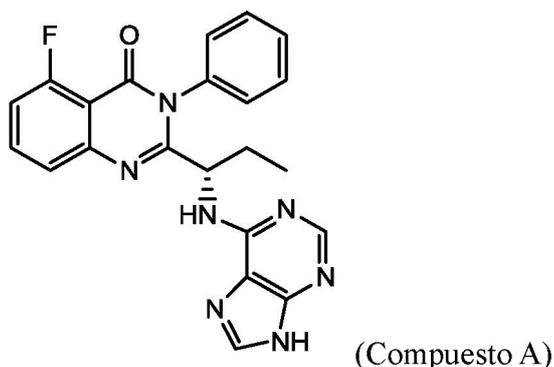
La administración secuencial o administrado secuencialmente significa que los inhibidores, compuestos o fármacos se administran con una separación de tiempo de unos pocos segundos, varios minutos, horas, días o semanas. Los compuestos pueden administrarse con una separación de tiempo de hasta 30 segundos, hasta 15 minutos, hasta 30 minutos, hasta 60 minutos, o 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días, o 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas u 8 semanas. Cuando se administran secuencialmente, los compuestos o fármacos pueden administrarse en dos o más administraciones, y los compuestos o fármacos pueden estar contenidos en composiciones o formas de dosificación separadas, que pueden estar contenidas en el mismo envase o envases diferentes.

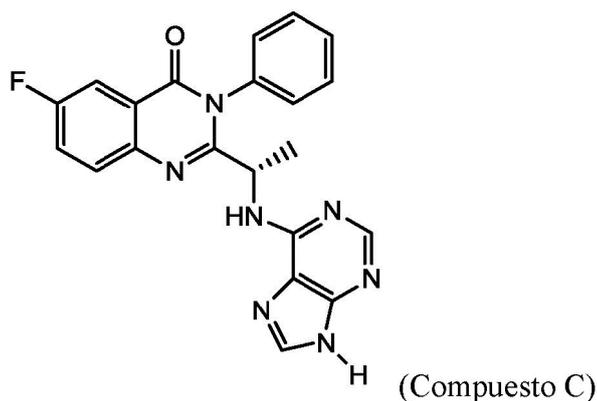
La administración simultánea o administrado simultáneamente significa que los inhibidores, compuestos o fármacos se administran con una separación de tiempo de no más de unos pocos minutos o segundos. Los compuestos se administran con un tiempo separado de no más de aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos o 1 minuto. Cuando se administran simultáneamente, los inhibidores, compuestos o fármacos pueden estar en composiciones o formas de dosificación separadas, o la misma composición o forma de dosificación.

En algunos aspectos, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse con los agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, para administración oral). En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) y uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales pueden ser formas de dosificación separadas.

Los agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales adecuados incluyen, pero no están limitados a, los siguientes. Se están usando varios inhibidores de la quinasa y se están desarrollando para tratar varios cánceres. Por ejemplo, la activación de la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) se observa en el cáncer humano, y se están investigando o desarrollando agentes que inhiben la PI3K como posibles fármacos anticancerosos y para el uso en terapias anticancerosas. Inhibidores adicionales de la quinasa incluyen inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (Syk) y quinasa Janus (JAK). Otros agentes que inhiben las vías relacionadas también son de interés como agentes anticancerígenos o antiinflamatorios, incluyendo agentes que inhiben la vía Ras/Raf/MEK/ERK y la vía PI3K/PTEN/Akt/mTOR. Como se describe en la presente, tales inhibidores incluyen agentes que inhiben todas las subclases de un objetivo (por ejemplo, PI3K alfa, beta, delta y gamma), agentes que inhiben principalmente una subclase, y agentes que inhiben un subconjunto de todas las subclases. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden combinarse o administrarse con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales incluyendo los inhibidores o antagonistas de lisil oxidasa-tipo 2 (LOXL2), e inhibidores o antagonistas del receptor A2B de adenosina.

Ejemplos adicionales de inhibidores de quinasa incluyen inhibidores de PI3K, inhibidores de Syk e inhibidores de JAK. Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen el Compuesto A, el Compuesto B y el Compuesto C:



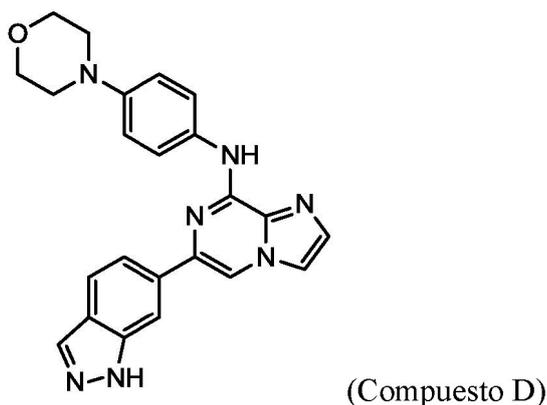


20 Ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, y GDC-0980, wortmannin, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, buparlisib, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, y ZSTK474.

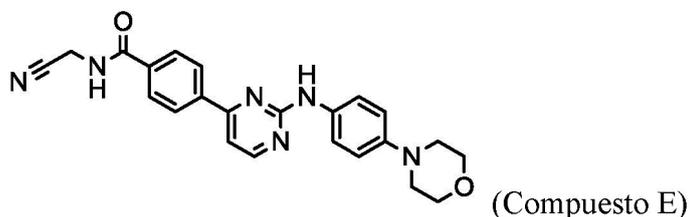
25 Los inhibidores de mTOR incluyen OSI-027, AZD2014 y CC-223.

Los inhibidores de AKT incluyen MK-2206, GDC-0068 y GSK795.

25 Ejemplos de inhibidores de Syk incluyen el compuesto D:



45 Los inhibidores de Syk adicionales incluyen R788 (fostamatinib), R-406 (tamatitinib) y PRT062607. Ejemplos de inhibidores de JAK incluyen el Compuesto E:



El compuesto E se describe en la Patente de Estados Unidos N° 8.486.941.

60 Inhibidores de JAK adicionales incluyen ruxolitinib (INCB018424), fedratinib (SAR302503, TG101348), tofacitinib, baricitinib, lestaurtinib, pacritinib (SB1518), XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543, y NS018.

65 En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse o administrarse con uno o más inhibidores o moduladores (por ejemplo, antagonistas) de LOXL2, inhibidores o moduladores del receptor A2B de adenosina, o inhibidores o moduladores de MMP-9.

En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse o administrarse con uno o más agentes que activan o reactivan el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) latente. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse o administrarse con un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) o un activador de la proteína quinasa C (PKC). Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse o administrarse con romidepsina o panobinostat.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden combinarse o administrarse con uno o más agentes anti-androgénicos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, megestrol y nilutamida).

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden combinarse o administrarse con uno o más agentes inmunoterapéuticos como abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, baviximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatumumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, , nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatumumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatumumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatumumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, CC49 y 3F8. Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden además marcarse o combinarse con una partícula de radioisótopo, como indio In 111, itrio Y 90, yodo 1-131.

#### EJEMPLOS

La síntesis de ciertos compuestos de Fórmula (I) y los productos intermedios usados para prepararlos se detalla en las siguientes secciones. Se enumeran por conveniencia cualquier número de los compuestos.

Todas las operaciones que involucran materiales sensibles a la humedad y/o al oxígeno se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio pre-secado. A menos que se indique lo contrario, los materiales se obtuvieron de fuentes comercialmente disponibles y se utilizaron sin purificación adicional.

La cromatografía flash se realizó en un Isco Combiflash Companion usando cartuchos de gel de sílice RediSep Rf de Teledyne Isco. La cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas precubiertas obtenidas de E. Merck (gel de sílice 60 PF254, 0,25 mm) y las manchas se visualizaron con luz ultravioleta de onda larga seguido de un reactivo de tinción apropiado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ("NMR") se registraron en un espectrómetro de resonancia de 400 MHz Varian. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  NMR se dan en partes por millón ( $\delta$ ) campo abajo de tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal de solvente residual ( $\text{CHCl}_3 = \delta$  7.24,  $\text{DMSO} = 2.50$ ) como estándar interno. La información de  $^1\text{H}$  NMR se tabula en el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constante(s) de acoplamiento (J) en Hercios, número de protones. La aplicación de prefijo se aplica ocasionalmente en casos en los que la multiplicidad de señal verdadera no se resolvió y br indica que la señal en cuestión se amplió.

Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra versión 12.0.

El análisis de LCMS se realizó utilizando un espectrómetro PE SCIEX API 2000 con una columna Phenomenex Luna de 5 micras  $\text{C}_{18}$ .

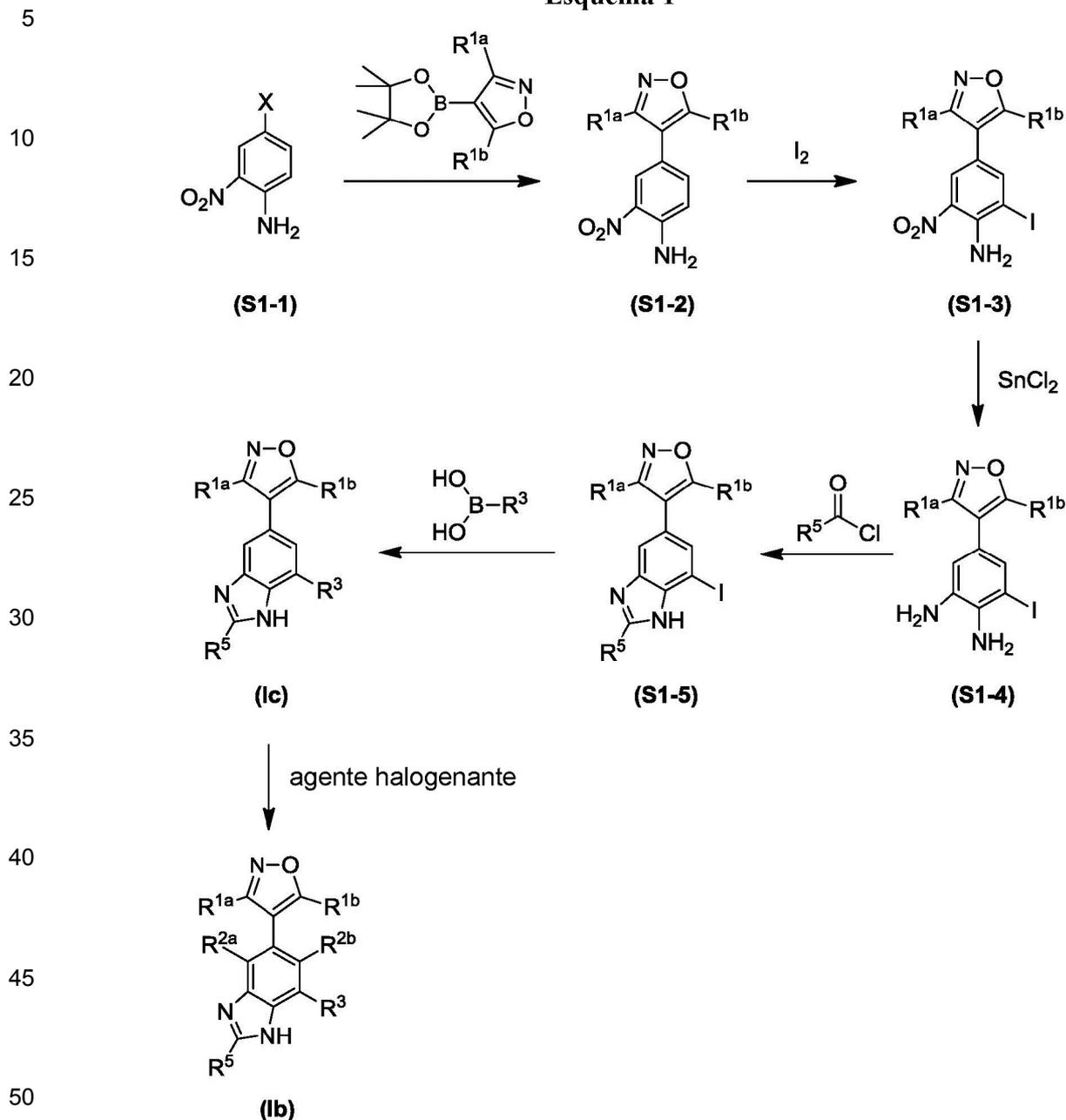
La HPLC preparativa se realizó en un manipulador de líquidos Gilson HPLC 215 o 271 con una columna Phenomenex (Luna 5  $\mu$ ,  $\text{C}_{18}$ , 100A o Gemini 10  $\mu$ ,  $\text{C}_{18}$ , 110A) y un detector UV/VIS 156.

Cuando no se describe particularmente la producción de materiales de partida, los compuestos se conocen o pueden prepararse de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se divulga en los Ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en la presente son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos descritos en la presente, y que pueden usarse otros métodos y variantes conocidos de los métodos descritos en la presente. Los métodos o características descritos en varios Ejemplos pueden combinarse o adaptarse de varias maneras para proporcionar formas adicionales de elaborar los compuestos descritos en la presente.

Los métodos para obtener los nuevos compuestos descritos en la presente serán evidentes para los

expertos en la técnica, los procedimientos descritos en, por ejemplo, los esquemas de reacción y los ejemplos siguientes, y en las referencias citadas en la presente.

### Esquema 1



#### Paso 1: Preparación de (S1-2)

55 Un compuesto de Fórmula (S1-2), en el que R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son como se definen para los compuestos de Fórmula (I), puede prepararse mediante el acoplamiento de Suzuki de una nitro anilina (S1-1) a un éster de boronato de isoxazol sustituido en presencia de una base. Se entiende que los ácidos isoxazol borónicos, otros ésteres de boronato, u otros complejos de boro apropiados (por ejemplo sales de BF<sub>3</sub>K, etc.) también pueden usarse en las reacciones de acoplamiento de Suzuki. El sustituyente X en la nitro anilina (S1-1) puede ser cualquier grupo saliente apropiado (por ejemplo, Cl, Br, I, OTf) y X en cada aparición puede ser igual o diferente. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio(II) (Peppsi-iPr). Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Los solventes adecuados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, incluyendo, por ejemplo, dimetoxietano y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una temperatura de 70 a 150° C, durante de 30 minutos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente

60

65

completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se purifica por cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto de Fórmula (S1-2) puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

#### 5 Paso 2: Preparación de (S1-3)

Un compuesto de Fórmula (S1-2) puede luego yodarse en presencia de una fuente de yodo apropiada, por ejemplo, yodo elemental. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de una sal de plata en un solvente apropiado. Las sales de plata adecuadas incluyen, por ejemplo, nitrato de plata. Los solventes adecuados incluyen solventes alcohólicos, que incluyen, por ejemplo, etanol. Los materiales de partida se combinan típicamente a temperatura ambiente y se dejan reaccionar durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-3) se aísla por medios convencionales, por ejemplo, mediante extracción usando salmuera y un solvente orgánico como acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentra. El compuesto bruto de Fórmula (S1-3) puede purificarse usando cromatografía en gel de sílice, o puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

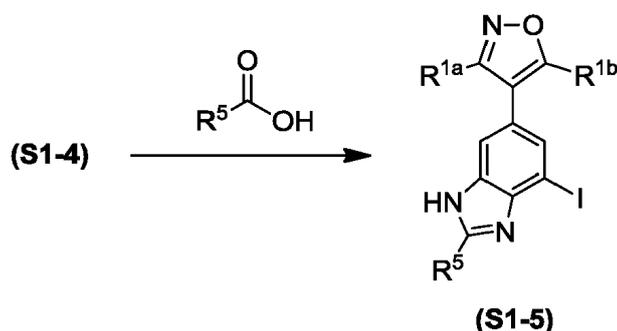
#### 15 Paso 3: Preparación de (S1-4)

El grupo nitro del compuesto (S1-3) puede reducirse en presencia de un agente reductor apropiado, por ejemplo, cloruro de estaño, en un solvente apropiado, incluyendo solventes alcohólicos como el etanol. Los materiales de partida se combinan y se llevan a una temperatura elevada, como de 50 a 100° C, y se mantienen a una temperatura elevada durante 3-10 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-4) se aísla por medios convencionales, como por extracción, y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

#### 25 Paso 4: Preparación de (S1-5)

Un cloruro de acilo apropiadamente sustituido con sustituyente R<sup>5</sup>, como se define para los compuestos de Fórmula (I), se hace reaccionar luego con el compuesto de Fórmula (S1-4) en un solvente apropiado, y se deja reaccionar durante un período de tiempo de 1 a 5 horas a una temperatura cercana a la temperatura ambiente para formar un producto intermedio acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos como piridina. Se entiende que en lugar de un cloruro de acilo, pueden usarse otros reactivos de acilación apropiados como bromuros de acilo o anhídridos de ácido. Cuando la reacción está suficientemente completa, el solvente se elimina a presión reducida y el producto intermedio acilado bruto se recoge en un solvente ácido apropiado, como ácido acético glacial. Luego se puede añadir ácido fuerte, como el ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de la reacción se agita a una temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-5) se aísla por medios convencionales, como mediante neutralización del solvente ácido seguido por extracción, y se usa sin purificación adicional o se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

#### 40 Paso alternativo 4: Preparación de (S1-5)



Un ácido carboxílico sustituido con un sustituyente R<sup>5</sup>, como se define para los compuestos de Fórmula (I), o alternativamente una mezcla de cloruro de acilo que lleva un sustituyente de R<sup>5</sup> en un solvente ácido adecuado como el ácido acético glacial, se hace reaccionar puro con el compuesto (S1-4) durante de 15 minutos a 24 horas a la temperatura de reflujo del ácido del solvente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto (S1-5) se aísla por medios convencionales, como por neutralización del solvente ácido seguido de extracción, y se usa sin purificación adicional o se purifica por cromatografía en gel de sílice.

#### 65 Paso 5: Preparación de (Ic)

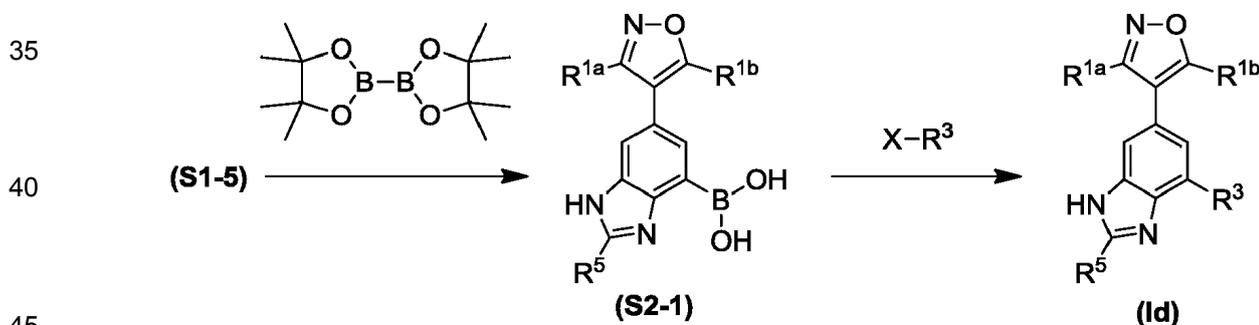
Un compuesto de Fórmula (Ic) puede prepararse mediante el acoplamiento de Suzuki de un compuesto (S1-5) a un ácido borónico en presencia de una base. Como se ha mostrado anteriormente, el ácido borónico se sustituye con arilo o heteroarilo R<sup>4</sup> unido a carbono como se define para los compuestos de Fórmula (I). También pueden usarse ésteres de boronato u otros complejos de boro apropiados (por ejemplo, sales de -BF<sub>3</sub>K, etc.) en lugar de un ácido borónico. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio(II) (Peepsi-iPr). Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Los solventes adecuados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una temperatura de 70 a 150° C, durante de 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada, como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos. Alternativamente, el compuesto (Ic) puede purificarse por otros medios convencionales, como cromatografía en gel de sílice o recristalización.

#### Paso 6: Preparación de (Ib)

Un compuesto de Fórmula (Ib) se pueden preparar por halogenación de un compuesto (Ic) con un agente de halogenación como NCS, NBS o NIS en un solvente apropiado como THF, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CHCl<sub>3</sub>. La reacción se lleva a cabo a de 0 a 150° C, durante de 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada, como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos. Alternativamente, el compuesto (Ib) puede purificarse por otros medios convencionales, como cromatografía en gel de sílice o recristalización.

#### Esquema 2

El Esquema 2 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (Id) en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (Id), y R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (Id).



#### Paso 1: Preparación de (S2-1)

El compuesto (S2-1) puede prepararse por borilación del compuesto (S1-5), descrito anteriormente, con un reactivo de borilación como bis(pinacolato)diboro, mostrado, en presencia de una base como acetato de potasio, en un solvente adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a aproximadamente de 70 a 130° C, durante 1-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción puede repartirse entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada, como acetonitrilo y agua con TFA al 0,1%, con la hidrólisis de éster borónico espontánea teniendo lugar en condiciones de purificación, para aislar el compuesto (S5-1) como un ácido borónico. Alternativamente, el compuesto (S5-1) puede usarse en el Paso 2 en su forma de éster de boronato en bruto.

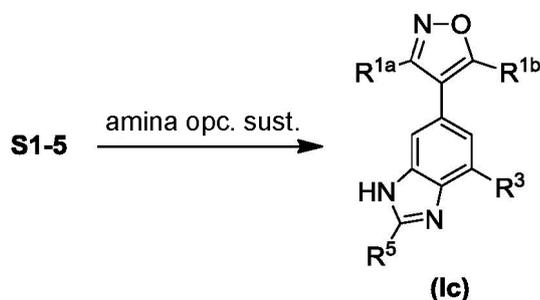
#### Paso 2: Preparación de (Id)

El compuesto (Id) puede prepararse mediante acoplamiento de Suzuki del compuesto (S5-1) en presencia de una base a XR<sup>3</sup>, en donde X es un grupo saliente como bromuro o yoduro y R<sup>3</sup> es un arilo o heteroarilo, cada uno

de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (Id). Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio (II) (Peepsi-iPr). Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Los solventes adecuados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a aproximadamente de 70 a 150° C, durante de 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (Ie), en donde R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, el compuesto (Ie) puede purificarse por otros medios convencionales, como se ha descrito anteriormente.

### Esquema 3

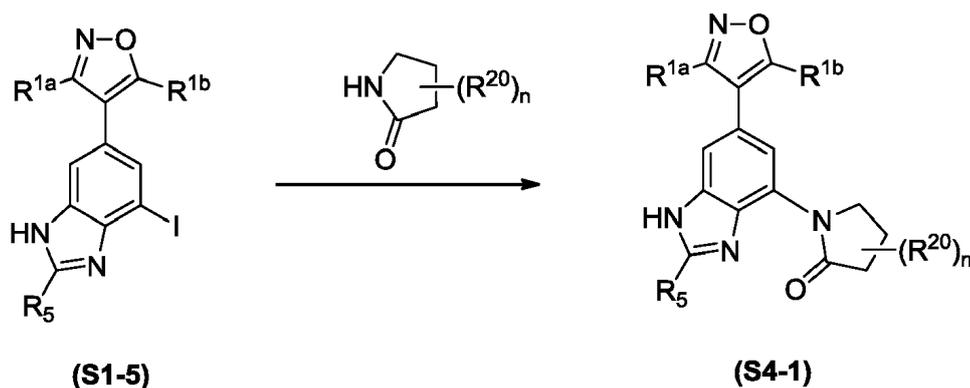
El Esquema 3 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (Ic) en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (I), y R<sup>3</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (I).



El compuesto (S1-5) puede hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria NHR<sup>2</sup> (ver definición de "amino" más arriba) o heterociclo que lleva NH en presencia de catalizador de paladio o cobre (por ejemplo, CuI, CuOAc, CuO, Cu<sub>2</sub>O) y un ligando apropiado como 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina en presencia de una base adecuada, como carbonato de cesio, y PEG-3350 en un solvente adecuado (por ejemplo, butironitrilo, THF, DMF, DMA, piridina, tolueno o 1,4-dioxano) para producir un compuesto (Id), en el que R<sup>3</sup> es un grupo amino opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (Id). La mezcla de la reacción se lleva a cabo a de 100 a 150° C durante 24-96 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede concentrar y purificar como se describe anteriormente para obtener el compuesto (Id).

### Esquema 4

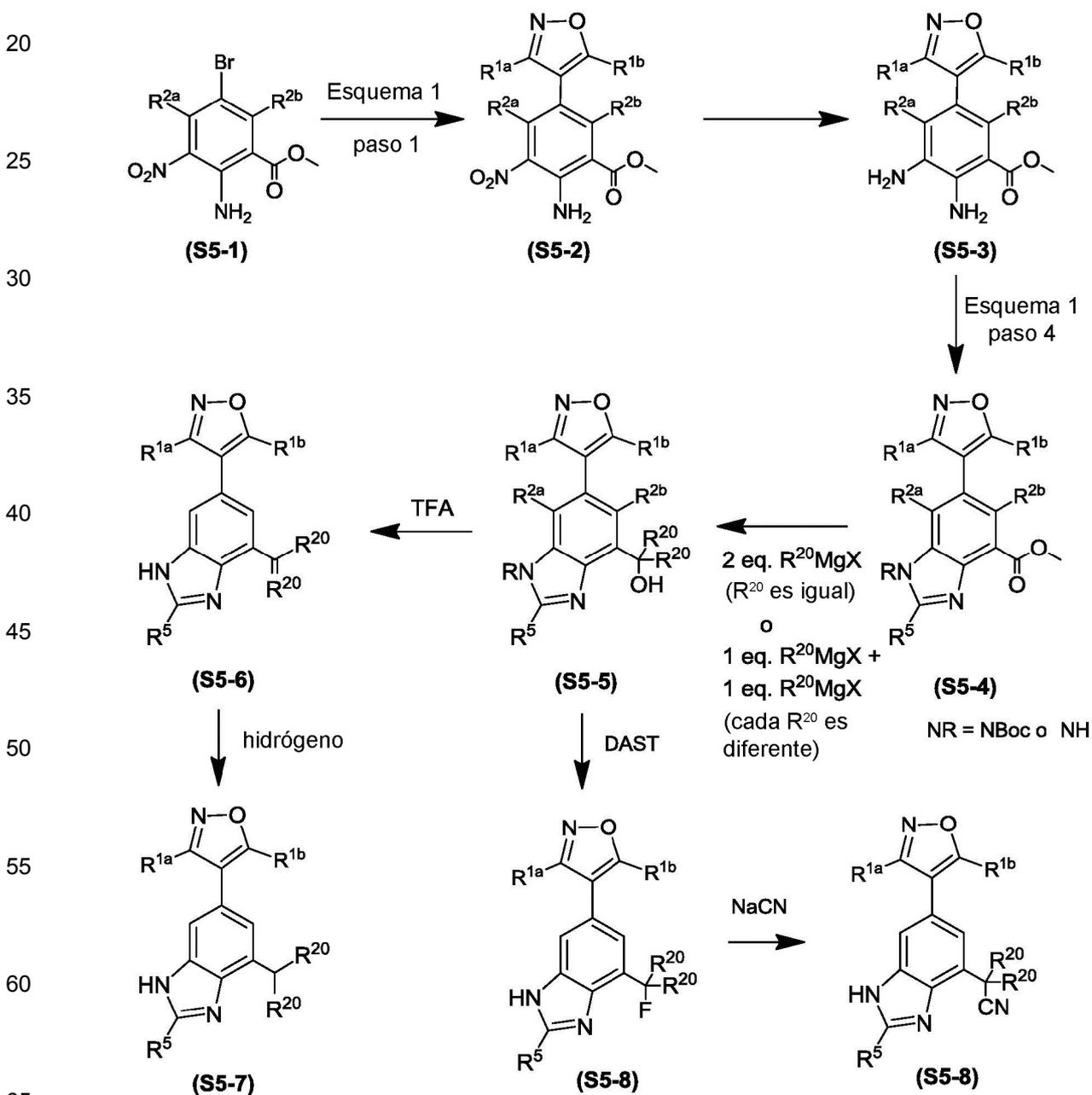
El Esquema 4 describe un subconjunto particular de la reacción descrita en el Esquema 3 en el que el compuesto (S1-5) reacciona con una amina cíclica (por ejemplo, una lactama opcionalmente sustituida, como se muestra) para producir un compuesto de Fórmula (S4-1) en el que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (Id), y R<sup>3</sup> es un heteroalquilo o heterarilalquilo opcionalmente sustituido, en este caso un grupo lactama opcionalmente sustituido en el que cada R<sup>20</sup> es como se describe para los compuestos de Fórmula (Id) y n es de 0 a 5, por ejemplo, 0, 1, o 2.



El compuesto de (S4-1) puede prepararse acoplado una lactama opcionalmente sustituida al compuesto (S1-5) en presencia de un catalizador de cobre, un ligando amino y una base. Como se muestra anteriormente, R<sup>5</sup> y R<sup>20</sup> se definen anteriormente para los compuestos de Fórmula (I). Como se describe allí, cada R<sup>20</sup> puede seleccionarse independientemente de los grupos enumerados, y n es de 0 a 5. Un catalizador de cobre apropiado podría ser haluro de cobre, como yoduro de cobre (I). El ligando amino podría ser una amina sustituida, como *N,N'*-dimetiletano-1,2-diamina. La base es una base inorgánica apropiada, como carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, como 1-metilpirrolidin-2-ona (NMP), a una temperatura de 50 a 200° C durante 0,5-24 horas bajo calentamiento convencional o calentamiento asistido por microondas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto (S4-1) se aísla por medios convencionales, como por filtración, extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo sobre gel de sílice.

**Esquema 5**

El Esquema 5 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (S5-5), (S5-6) y (S5-7), todos subgéneros de Fórmula (I), en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>20</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (I), y R<sup>3</sup> es alquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, en donde cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo descrito para los compuestos de Fórmula (I).



Paso 1: Preparación de (S5-2)

El compuesto (S5-2) puede prepararse haciendo reaccionar (S5-1) con un éster de boronato de isoxazol sustituido, como se describe en el Esquema 1, Paso 1.

Paso 2: Preparación de (S5-3)

El compuesto (S5-3) puede prepararse reduciendo el grupo nitro en presencia de un agente reductor apropiado, como cloruro de estaño, como se describe en el Esquema 1, Paso 3. También pueden usarse otros agentes reductores, como el paladio.

Paso 3: Preparación de (S5-4)

El Compuesto S5-4 puede prepararse a partir de (S5-3) de una manera similar a la descrita en el Esquema 1, Paso 4. Alternativamente, este proceso se puede llevar a cabo tratando con clorhidrato de etil alquilcarbimato en un solvente alcohólico como MeOH a temperatura elevada durante de unas pocas a varias horas.

Paso 4: Preparación de (S5-5)

El compuesto (S5-5) puede prepararse acoplado uno o más reactivos de Grignard a (S5-4) en presencia de una base. En este ejemplo, cada R<sup>20</sup> puede ser igual o diferente, es decir, cada R<sup>20</sup> puede seleccionarse independientemente del grupo de sustituyentes descritos para los compuestos de Fórmula (I). Cuando cada R<sup>20</sup> es el mismo grupo, pueden usarse dos equivalentes de R<sup>20</sup>MgX. Cuando cada R<sup>20</sup> es diferente, puede usarse un equivalente de R<sup>20</sup>MgX seguido de un equivalente de un R<sup>20</sup>MgX diferente. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente apropiado, como tetrahidrofurano (THF), a temperaturas que varían de -78° C a temperatura ambiente desde una hora hasta 24 horas. La mezcla de la reacción se puede dejar calentar a temperatura ambiente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, puede inactivarse con, por ejemplo, agua o metanol y el producto de Fórmula 2 se aísla por medios convencionales, como por extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (S5-5) puede prepararse haciendo reaccionar con un agente de alquil litio o reactivo de litio generado a partir de un compuesto (hetero)aromático o haluro (hetero)aromático con una base fuerte como LDA, LiHMP, n-BuLi, sec-BuLi, terc-BuLi en un solvente apropiado, como hexano, THF, éter dietílico, diclorometano a temperatura más baja si es necesario.

Este proceso puede llevarse a cabo después de la protección de N en el bencimidazol con un grupo protector apropiado, como Boc, para mejorar el rendimiento químico.

Paso 5: Preparación de (S5-6)

El compuesto (S5-5) puede experimentar luego una deshidroxilación en presencia de un ácido para obtener los alquenos correspondientes, como los del compuesto (S5-6). Se entiende que una gran variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos puede facilitar esta reacción. Los solventes adecuados incluyen tolueno o acetonitrilo. La reacción también puede realizarse pura, es decir, usando el ácido reactivo como solvente. Los ejemplos de ácido fuerte que pueden usarse incluyen ácido sulfúrico o fosfórico y también ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70 a 150° C, durante de 30 minutos a 5 horas mediante calentamiento convencional o mediante el uso de irradiación con microondas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se purifica por cromatografía en gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (S5-6) puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

Paso 6: Preparación de (S5-7)

El compuesto (S5-6) puede luego reducirse en presencia de un catalizador metálico apropiado e hidrógeno para proporcionar el compuesto de (S5-7). La reacción se realiza típicamente en presencia de un catalizador como paladio al 10% sobre carbono y un solvente tal como etanol o acetato de etilo. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el sólido se filtra y el filtrado se concentra al vacío. La mezcla de la reacción puede repartirse entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta y la fase orgánica se purifica por cromatografía en gel de sílice. Debe observarse que el compuesto (S5-7) también puede elaborarse directamente a partir de compuestos (S5-5) usando una metodología fácilmente disponible para los expertos en la técnica.

Paso 7: Preparación de (S5-8)

El compuesto (S5-8) puede prepararse luego a partir de (S5-5) mediante el tratamiento con un agente fluorante como DAST en un solvente inerte contra la fluoración electrofílica como el diclorometano a una temperatura apropiada de 0° C a temperatura ambiente.

Paso 8: Preparación de (S5-9)

5 El compuesto (S5-9) puede prepararse a partir de (S5-8) tratando con un cianuro como NaCN, KCN o CuCN en un solvente polar como agua, acetonitrilo, DMF, THF, dioxano o sistema de solventes mixto si es necesario y a una temperatura apropiada de 0° C a temperatura elevada deseablemente a temperatura ambiente.

Método alternativo para la preparación de (S5-5)

10 Paso 9: Preparación de (S5-10)

15 El compuesto (S5-4) puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico (S5-10) mediante tratamiento con LiOH, NaOH o KOH en agua y solvente polar como MeOH, EtOH, THF, dioxano o sistema de solventes mixto si es necesario y a una temperatura apropiada de temperatura ambiente a temperatura elevada.

Paso 10: Preparación de (S5-11)

20 El Compuesto (S5-11) puede obtenerse a partir de ácido carboxílico (S5-10) mediante el tratamiento con N, O clorhidrato de dimetilhidroxil amina, organo terc-amina y un agente de acoplamiento apropiado como HATU, DCC o EDC en un solvente apropiado como DMF, THF, dioxano o diclorometano y a una temperatura apropiada de temperatura ambiente a temperatura elevada.

Paso 11: Preparación de (S5-12)

25 El compuesto (S5-12) puede obtenerse a partir de (S5-11) protegiendo el NH en el benzimidazol con Boc<sub>2</sub>O en presencia de organo terc-amina y DMAP si es necesario a temperatura ambiente.

Paso 12 y 13: Preparación de (S5-5)

30 El compuesto (S5-12) se trató secuencialmente con el reactivo de litio organi o reactivo de magnesio organo en un solvente apropiado como hexano, THF, éter dietílico, dioxano o diclorometano a temperatura más baja a la temperatura ambiente para instalar dos R<sup>20</sup> iguales o diferentes en el alcohol terc. El grupo protector en el N de benzimidazol se cae durante la reacción en algunos casos. Pero el producto debe tratarse con TFA para eliminar el Boc si permanece.

35

40

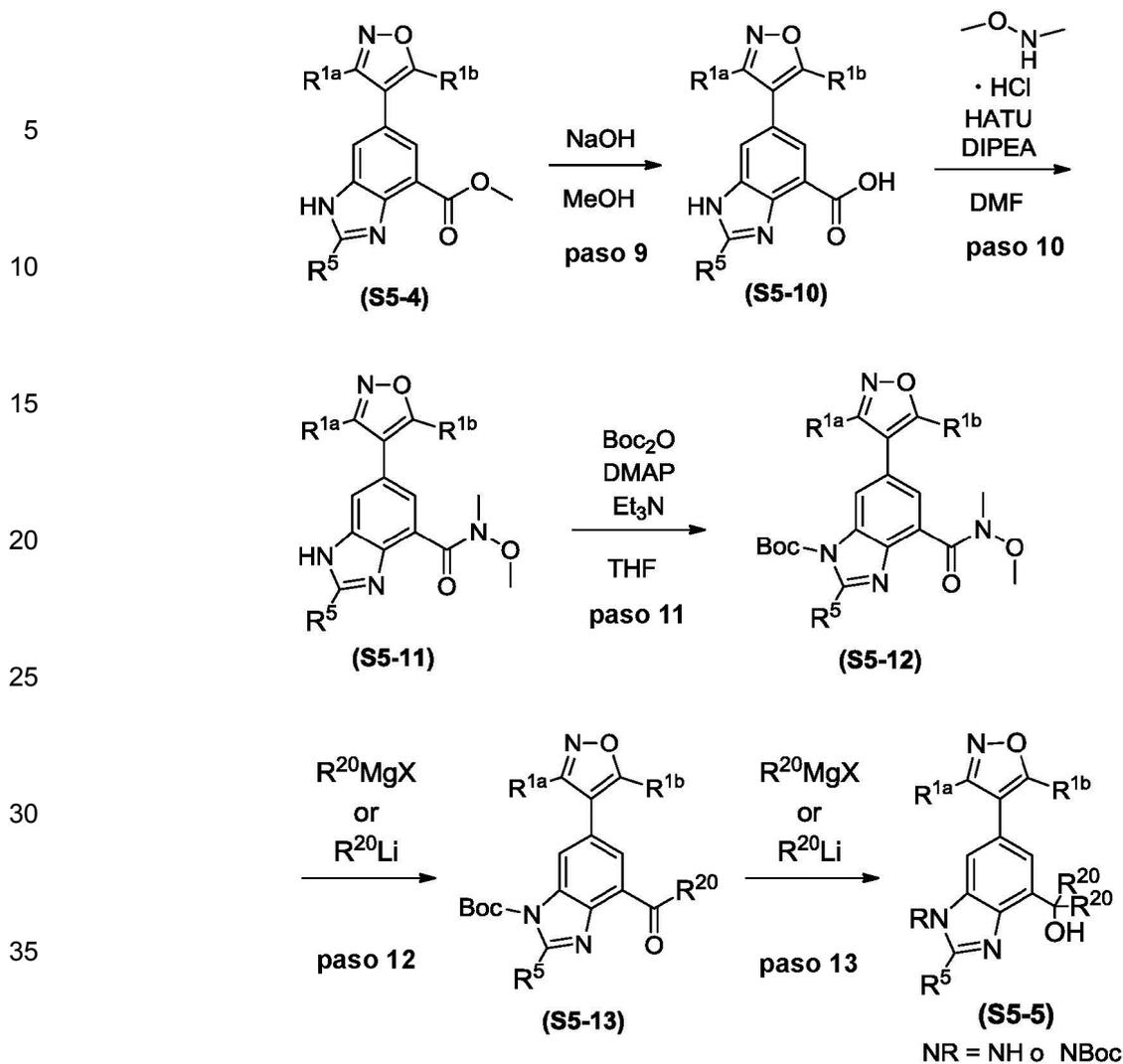
45

50

55

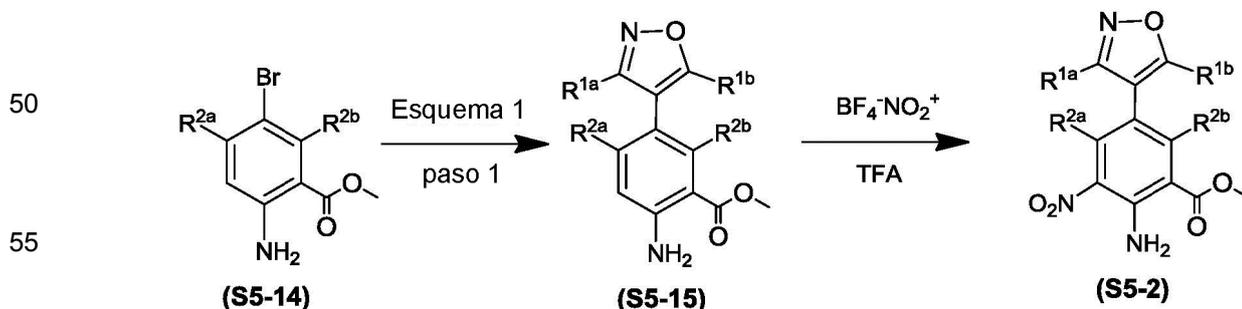
60

65



Método alternativo para la preparación de (S5-2)

45 Cuando el anillo de fenilo está mono-fluorado en la posición  $\text{R}^{2a}$  o  $\text{R}^{2b}$ , el compuesto (S5-15) puede prepararse a partir de (S5-14) de una manera similar a la descrita en el Esquema 1, Paso 1. Y luego, el compuesto (S5-15) puede nitrarse bajo condiciones que generan  $\text{NO}^{2+}$  para proporcionar (S5-2,  $\text{R}^{2a}$  o  $\text{R}^{2b}$  es F).



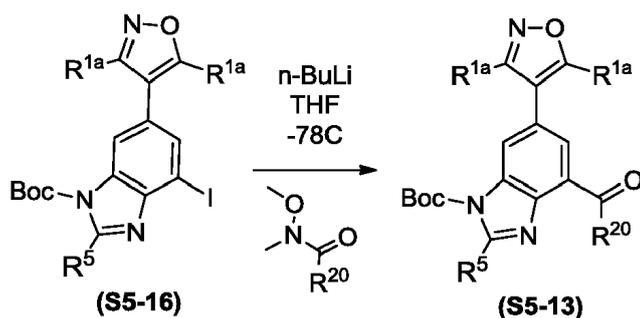
Método alternativo para la preparación de (S5-13)

60 El compuesto (S5-13) puede prepararse a partir de (S5-16) por medio de litiación usando una base fuerte apropiada, como BuLi, sec-BuLi o terc-BuLi, a una temperatura más baja, como  $-78^\circ\text{C}$  en un solvente apropiado, como el hexano, THF o éter dietílico. El intermedio de litio generado puede atraparse con un derivado carbonilo como la amida de Wienreb para dar (S5-13).

65

5

10



15

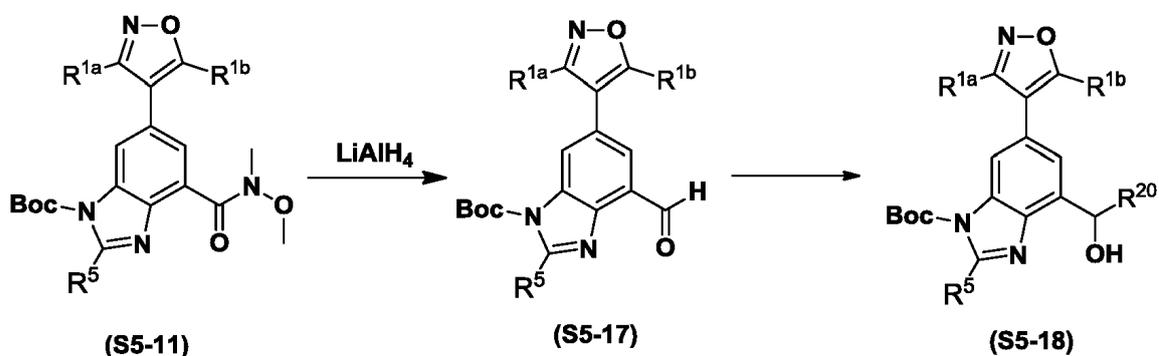
Método alternativo para la preparación de (S5-13)

Cuando  $\text{R}^{20}$  en (S5-13) es un sistema de anillo saturado, la presente cetona puede prepararse a partir del compuesto (S5-11) en una secuencia de 3 pasos.

20

25

30



35

40

45

Paso 1: Preparación de (S5-17)

El compuesto (S5-11) se reduce mediante un agente reductor apropiado como LAH, para dar el compuesto (S5-17).

50

Paso 2: Preparación de (S5-18)

Un precursor de anillo saturado puede tratarse con terc-butilhidroperóxido para generar un producto intermedio radical (en caso de que el precursor del anillo sea un éter cíclico) o una base fuerte como LDA para generar un producto intermedio de enolato de litio (en caso de que el sistema del anillo sea una cetona cíclica) en una solvente apropiado. El intermedio puede reaccionar con el compuesto (S5-17) para dar el alcohol (S5-18).

55

Paso 3: Preparación de (S5-13)

El alcohol (S5-18) puede oxidarse con un oxidante apropiado, como el reactivo Dess-Martin en un solvente apropiado, como diclorometano o cloroformo, para dar (S5-13).

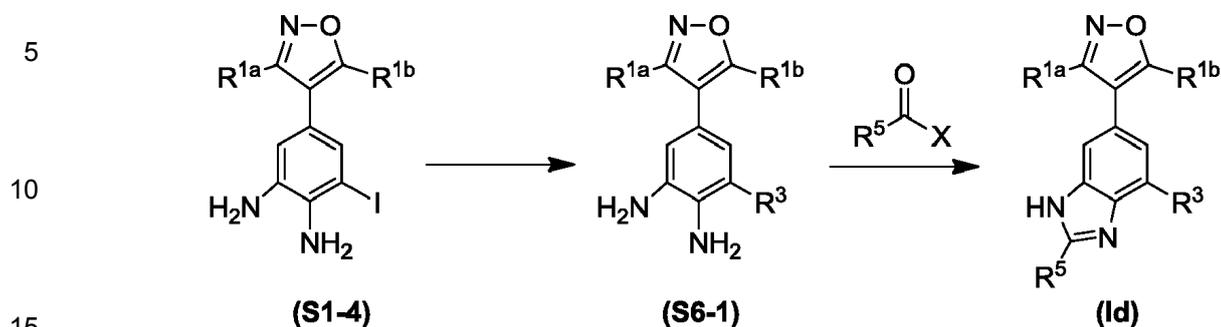
60

**Esquema 6**

El Esquema 6 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (Id) en los que  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$  y

65

R<sup>3</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (I), y R<sup>5</sup> es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente como se describe para los compuestos de fórmula (Id).



Paso 1: Preparación de la fórmula (S6-1)

20 El compuesto (S6-1) puede prepararse mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto (S1-4) a un ácido borónico como se describe en el Esquema 1, Paso 5.

Paso 2: Preparación de (Id)

25 Un haluro de acilo sustituido (R<sup>5</sup>C(O)X en donde X es un haluro, por ejemplo, Cl y R<sup>5</sup> es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente como se describe para los compuestos de Fórmula (I) se hace reaccionar luego con el compuesto (S6-1) en un solvente apropiado durante 1-5 horas a temperatura ambiente para formar un producto intermedio acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos como piridina. Se entiende que en lugar de un cloruro de acilo, pueden usarse otros reactivos de acilación apropiados, como bromuros de acilo o anhídridos de ácido. También se pueden usar otras estrategias de acilación, como acoplamiento de péptidos, para formar dicho producto intermedio acilado. Cuando la reacción está suficientemente completa, el solvente se elimina a presión reducida y el producto intermedio acilado bruto se recoge en un solvente ácido apropiado como ácido acético glacial. Luego se puede añadir ácido fuerte, como ácido trifluoroacético, y la mezcla de la reacción se agita a temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de la reacción se somete a neutralización del solvente ácido seguido por extracción y se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (Id).

30

35

**Esquema 7**

40 El Esquema 7 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (S7-4) en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (I) y R<sup>4b</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (I)

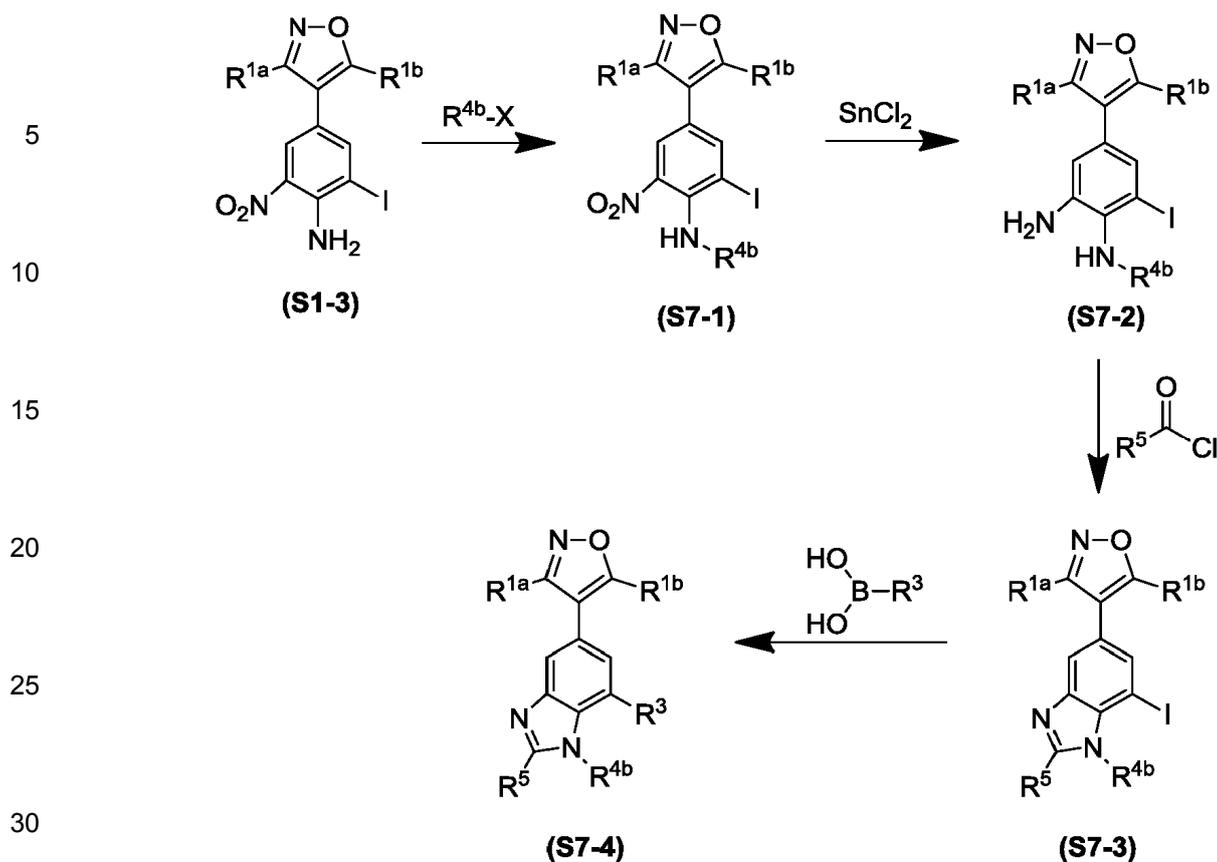
45

50

55

60

65



35 Paso 1: Preparación de (S7-1)

40 El compuesto (S7-1) puede prepararse mediante la alquilación del compuesto (S1-3) con  $R^{4b}\text{-X}$ , en donde  $R^{4b}$  es un alquilo opcionalmente sustituido como se define para los compuestos de Fórmula (I) y X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo, yodo o triflato, en un solvente orgánico adecuado tal como dimetilformamida en presencia de una base adecuada como carbonato de cesio. Los materiales de partida se combinan y se dejan reaccionar durante de 30 minutos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de (S7-1) se aísla por medios convencionales, como por extracción, y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

45 Paso 2: Preparación de (S7-2)

50 El grupo nitro del compuesto (S7-1) puede entonces reducirse en presencia de un agente reductor apropiado, por ejemplo, cloruro de estaño, en un solvente apropiado, que incluye solventes alcohólicos como el etanol. Los materiales de partida se combinan y se llevan a una temperatura elevada, como de 50 a 100° C, y se mantienen a una temperatura elevada durante de 3 a 10 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de (S7-2) se aísla por medios convencionales, como por extracción, y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

55 Paso 3: Preparación de (S7-3)

60 Un cloruro de acilo apropiadamente sustituido con sustituyente  $R^5$ , como se define en la especificación para los compuestos de Fórmula (I), se hace reaccionar luego con el compuesto (S7-2) en un solvente apropiado, y se deja reaccionar durante un período de tiempo de 1 a 5 horas a una temperatura cercana a la temperatura ambiente para formar un producto intermedio acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos como piridina. Debe entenderse que en lugar de un cloruro de acilo, pueden usarse otros reactivos de acilación apropiados, como bromuros de acilo o anhídridos de ácido. Cuando la reacción está suficientemente completa, el solvente se elimina a presión reducida y el producto intermedio acilado bruto se recoge en un solvente ácido apropiado, como ácido acético glacial. Luego puede añadirse un ácido fuerte, como ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de la reacción se agita a temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto (S7-3) se aísla por medios convencionales, como mediante neutralización del solvente ácido seguido por extracción, y se usa sin purificación adicional o se purifica mediante cromatografía en gel de sílice.

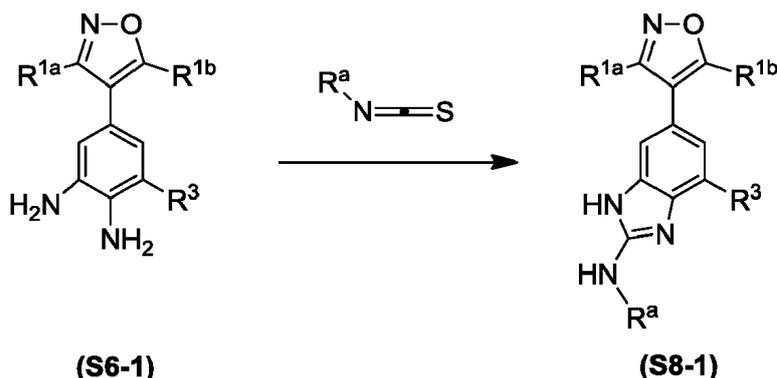
65

Paso 4-Preparación de (S7-4)

El compuesto (S7-4) puede prepararse mediante acoplamiento de Suzuki del compuesto (S7-3) a ácido borónico comercialmente disponible mostrado anteriormente en presencia de una base. Como se muestra anteriormente, el ácido borónico está sustituido con arilo o heteroarilo R<sup>3</sup> unido a carbono como se define en la especificación para los compuestos de Fórmula (I). Debe entenderse que también pueden usarse ésteres de boronato, u otros complejos de boro apropiados (es decir, sales de -BF<sub>3</sub>K, etc.) en lugar de un ácido borónico. Los catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio, como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil) paladio(II) (Peepsi-iPr). Las bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Los solventes adecuados pueden incluir una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70°C a 150°C, durante aproximadamente de 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se puede repartir entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (xiii). Alternativamente, el compuesto (xiii) puede purificarse por otros medios convencionales, como cromatografía en gel de sílice o recristalización.

**Esquema 8**

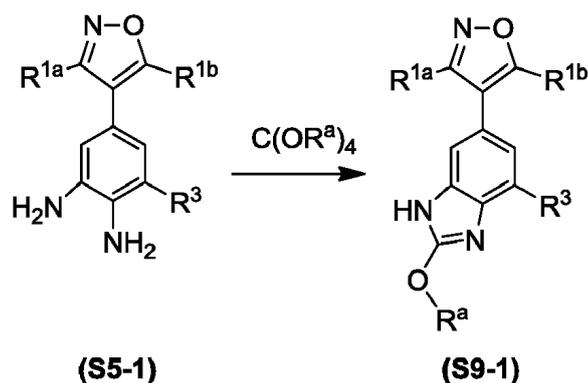
El Esquema 8 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (S8-1) en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>a</sup> son como se describe para los compuestos de Fórmula (I).



Un isotiocianato sustituido con el sustituyente R<sup>20</sup>, como se define en este Esquema, se hace reaccionar con el compuesto (S6-1) en un solvente apropiado, como tetrahydrofurano, en presencia de una base apropiada, como trietilamina, durante 1-5 horas a de 50°C a 100° C, momento en el que se añade una carbodiimida activadora como cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y se deja que la reacción continúe durante 1-5 horas adicionales. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo bruto se purifica mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada, como acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (S8-1).

**Esquema 9**

El Esquema 9 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (S9-1) en los que R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>a</sup> son como se describen para los compuestos de Fórmula (I).



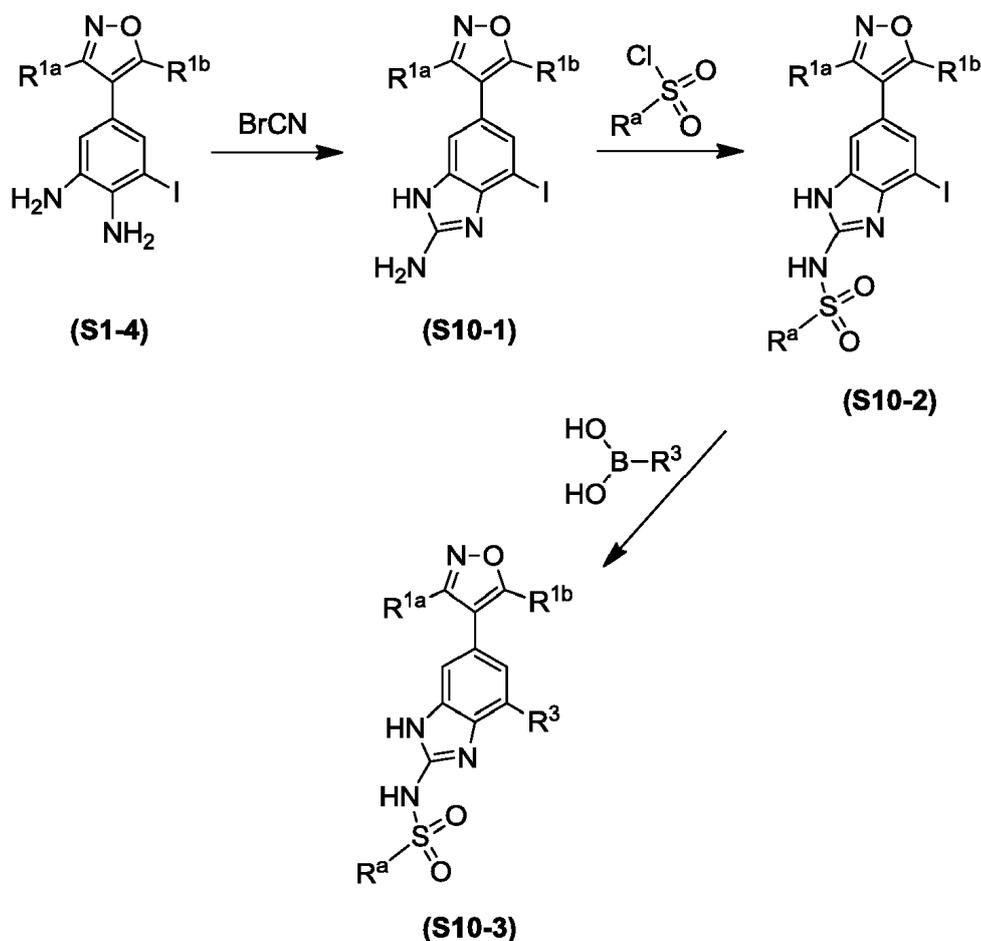
20

Un ortocarbonato  $C(OR^a)_4$ , (en el que  $R^a$  se describe anteriormente, por ejemplo, alquilo, haloalquilo) se hace reaccionar con el compuesto (S5-1) solo o en presencia de un ácido apropiado, como ácido acético, y se le permite reaccionar durante de 30 minutos a 18 horas de 25 a 150° C. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo bruto se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como acetonitrilo y agua, o por medios convencionales como cromatografía en gel de sílice, para aislar el compuesto (S9-1).

#### Esquema 10

25

El Esquema 10 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (S10-3) en los que  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^3$  y  $R^a$  son como se describen para los compuestos de Fórmula (I).



#### Paso 1: Preparación de (S10-1)

65

El compuesto (S1-4) en una mezcla de solventes apropiada, como etanol, acetonitrilo y agua, con una base

apropiada, como bicarbonato de sodio, se enfría a una temperatura baja como 0° C. Se añade a la mezcla de la reacción un haluro de cianógeno apropiado, como bromuro de cianógeno, mostrado, y la mezcla de la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y reaccionar durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, se añade etanol, la mezcla de la reacción se filtra, los solventes se eliminan al vacío y el residuo bruto se purifica por medios convencionales como cromatografía en gel de sílice, para aislar el compuesto de (S10-1).

Paso 2: Preparación de (S10-2)

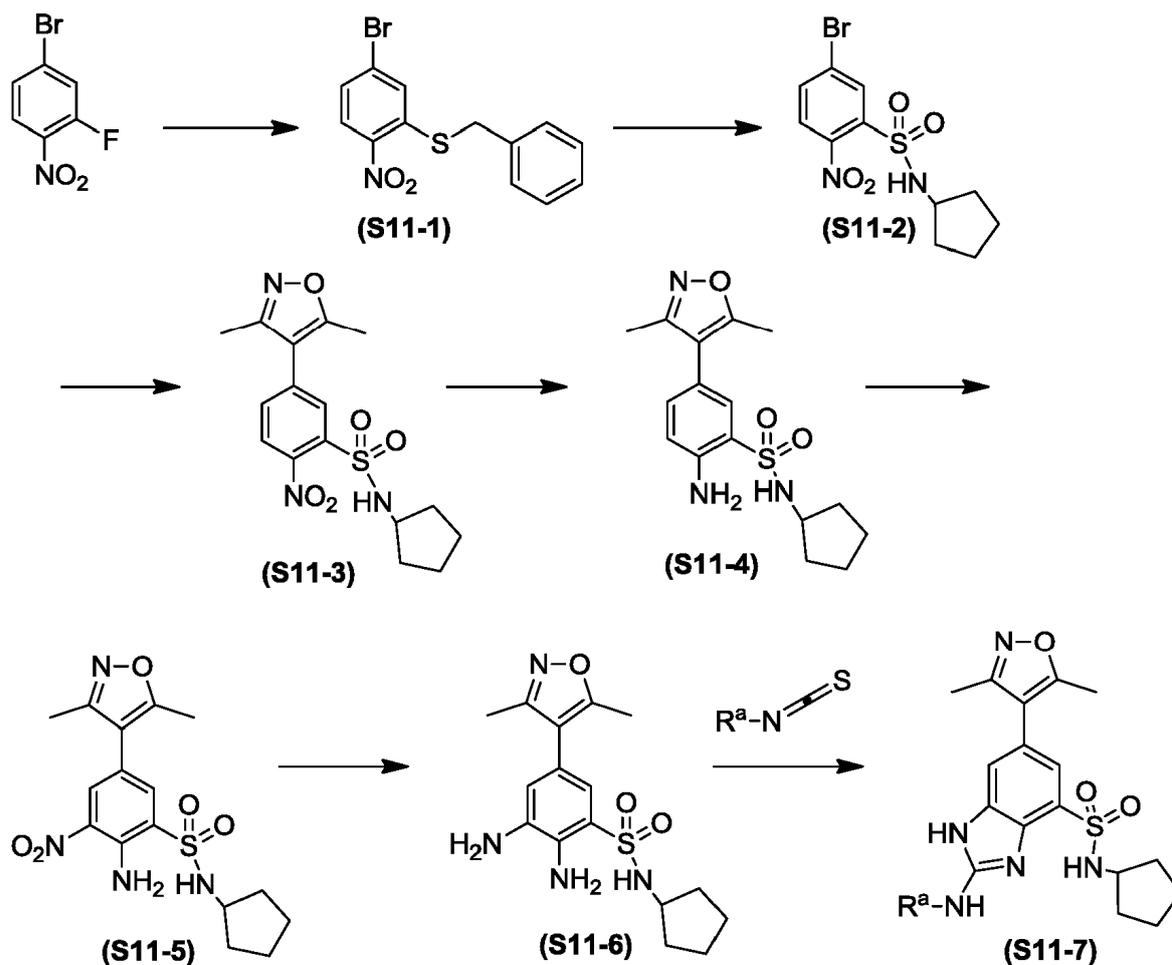
El compuesto de (S10-1) se combina en un solvente apropiado, como tetrahidrofurano, con una base apropiada, como trietilamina. Se añade a la mezcla de la reacción un reactivo de sulfonilación apropiado, como cloruro de ciclopropanosulfonilo, y la reacción se deja reaccionar durante un tiempo de 12 a 18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de la reacción puede aislarse por medios convencionales, como extracción seguida de eliminación de solventes orgánicos, y el residuo bruto se purifica por medios convencionales, como cromatografía en gel de sílice, para aislar el compuesto de (S10-2).

Paso 3: Preparación de (S10-3)

El compuesto (S10-3) puede prepararse mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto (S10-2) a un ácido borónico sustituido, como se describe en el Esquema 1 anterior.

**Esquema 11**

El Esquema 11 describe un método ejemplar para preparar el compuesto (S11-7) en el que R<sup>a</sup> es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).



Paso 1: Preparación de la fórmula (S11-1)

El Compuesto (S11-1) puede prepararse acoplado bencil mercaptano comercialmente disponible a 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene comercialmente disponible en presencia de una base como carbonato de cesio. La

reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, como dimetilformamida (DMF), a una temperatura de 0° C a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto (S11-1) se aísla por medios convencionales, como por extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo sobre gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (S11-1) puede usarse en el paso siguiente sin purificación.

#### Paso 2: Preparación de la fórmula (S11-2)

El compuesto (S11-1) se puede oxidar luego en presencia de un compuesto de haloimidazolidina-2,4-diona apropiadamente sustituido, por ejemplo, 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. La reacción se realiza típicamente en presencia de un ácido en un solvente apropiado. Los ácidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, ácido acético. Los solventes adecuados pueden incluir una combinación de solventes incluyendo, por ejemplo, acetonitrilo y agua. La reacción se realizó a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de repartirla entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonilo bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

#### Paso 3: Preparación de (S11-3)

El compuesto (S11-2) puede usarse luego en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un éster de boronato, como se describe en el Esquema 1, Paso 1.

#### Paso 4: Preparación de (S11-4)

El compuesto (S11-3) puede disolverse en un solvente como HOAc y reducirse con polvo de Zn a temperatura ambiente. Después de agitar durante aproximadamente 25 minutos, el polvo de Zn se filtra. Los volátiles se eliminan y la anilina bruta se recoge en AcOEt, se lava con solución de carbonato, y se purifica por cromatografía en gel de sílice para obtener (S11-5).

#### Paso 5: Preparación de (S11-5)

El compuesto (S11-4) puede nitrarse usando NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> en solventes como DCM/acetonitrilo. La reacción se realiza a 0° C y luego la temperatura se eleva lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Luego el solvente se evapora, el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Luego se evapora el solvente orgánico y se purifica con cromatografía en gel de sílice para proporcionar (S11-5).

#### Paso 6: Preparación de (S11-6)

El compuesto (S11-5) puede reducirse usando hidrogenación catalítica. La reacción puede realizarse en un solvente como MeOH y el catalizador usado fue Pd (10% sobre carbono). La reacción se completa en 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se filtra y el solvente se evapora. El residuo se purifica luego con cromatografía en gel de sílice para proporcionar (S11-6).

#### Paso 7: Preparación de (S11-7)

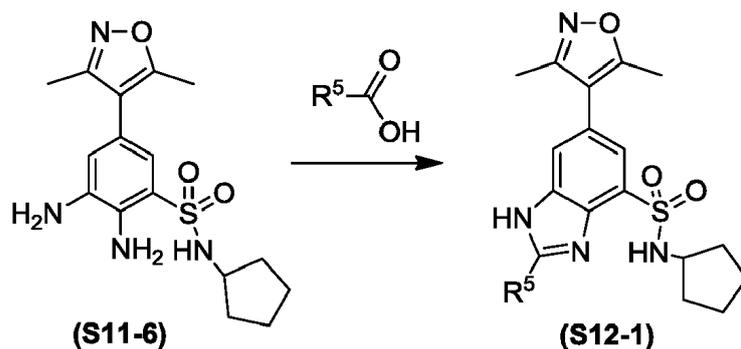
El compuesto (S11-6) puede hacerse reaccionar con un derivado de isotiocianato. La reacción puede realizarse en un solvente como THF en presencia de una base como trietilamina. La reacción se calienta a aproximadamente 80° C durante 3-5 h antes de añadir cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida y se calienta a 80° C durante 30 minutos. Luego se evapora el solvente. El residuo se purifica luego con HPLC preparativa para proporcionar (S11-7).

### **Esquema 12**

El esquema 12 describe un método ejemplar de preparación de compuestos de fórmula (12-1) en los que R<sup>5</sup> es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

5

10

15 Preparación de (S12-1)

El compuesto (S11-6) puede hacerse reaccionar con un ácido carboxílico sustituido como se describe en el Esquema 1, Paso Alternativo 4, para proporcionar (S12-1).

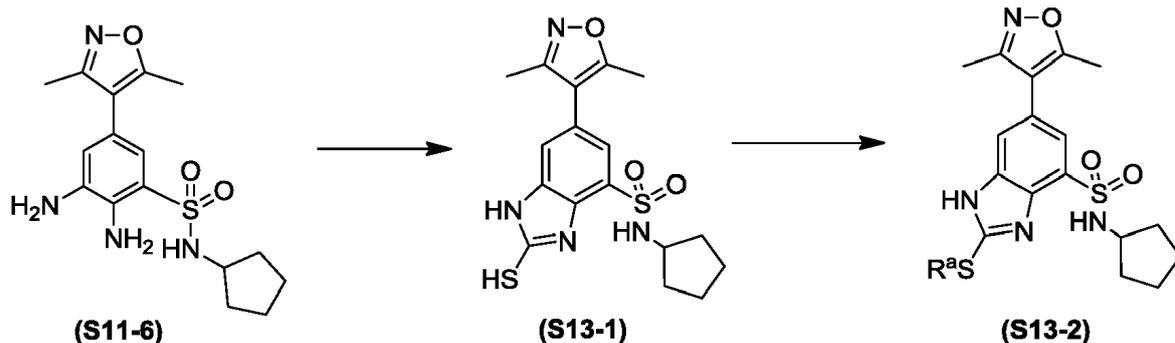
20 **Esquema 13**

El Esquema 13 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (13-2) en los que R<sup>a</sup> es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

25

30

35

40 Paso 1: Preparación de (S13-1)

El compuesto (S11-6) se puede hacer reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un solvente como DMF. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 90° C durante la noche antes de que se evapore el solvente. El residuo se purifica luego con HPLC preparativa para proporcionar (S13-1).

45 Paso 2: Preparación de (S13-2)

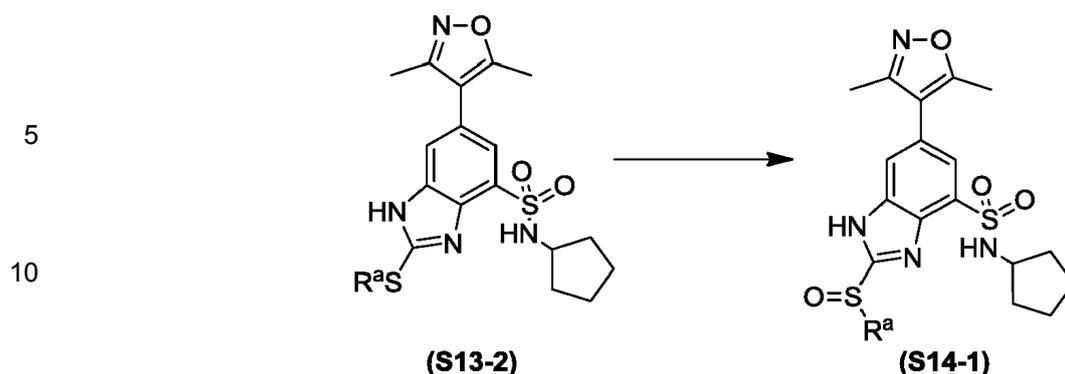
El compuesto (S13-1) puede hacerse reaccionar con un derivado de yoduro (por ejemplo, un yoduro de alquilo opcionalmente sustituido) en un solvente como EtOH en presencia de una base como KOH. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante la noche antes de que se evapore el solvente. El residuo se purificó luego con HPLC preparativa para proporcionar (S13-2).

50 **Esquema 14**

El Esquema 14 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (14-1) en los que R<sup>a</sup> es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

60

65



20

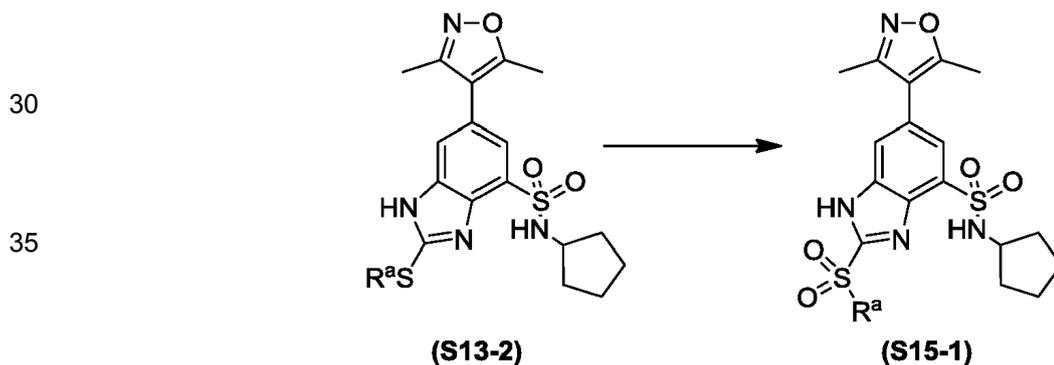
Paso 1: Preparación de (S14-1)

El compuesto (S13-2) puede hacerse reaccionar con 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina y  $H_2O_2$  en un solvente como acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante la noche antes de que se evapore el solvente. El residuo se purifica luego con HPLC preparativa para proporcionar (S14-1).

25

**Esquema 15**

El Esquema 15 describe un método ejemplar para preparar compuestos de Fórmula (15-1) en donde  $R^a$  es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

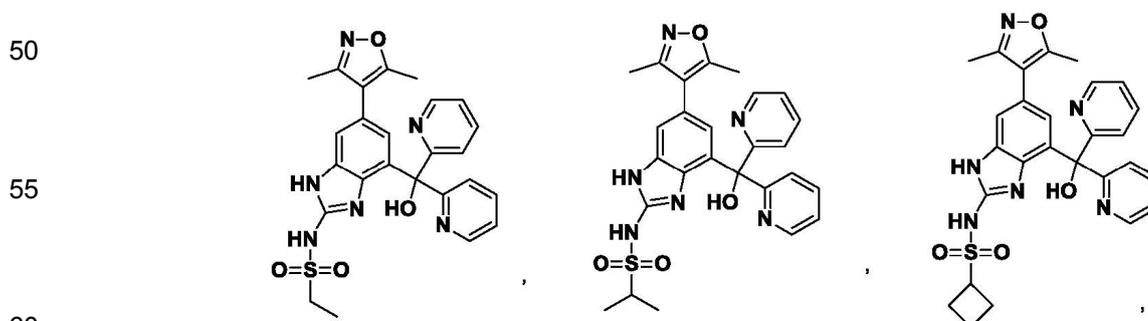


45

Preparación de (S15-1)

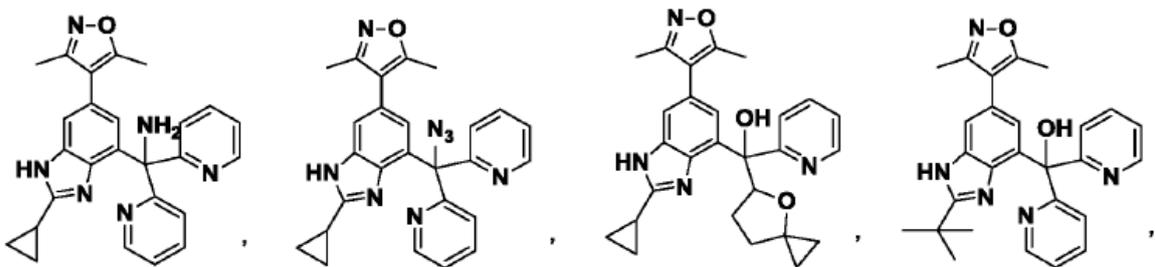
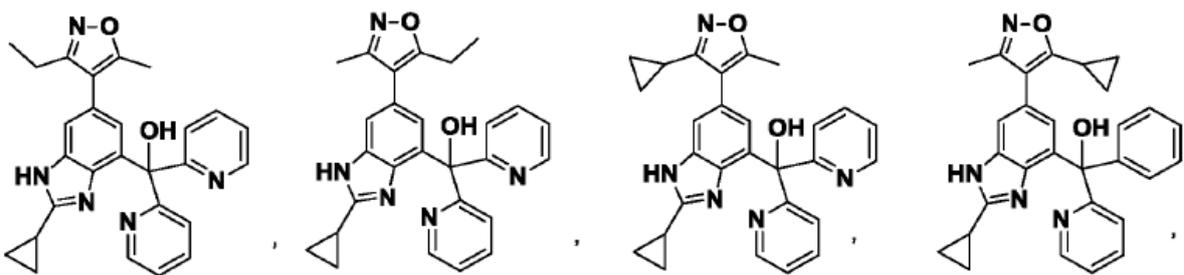
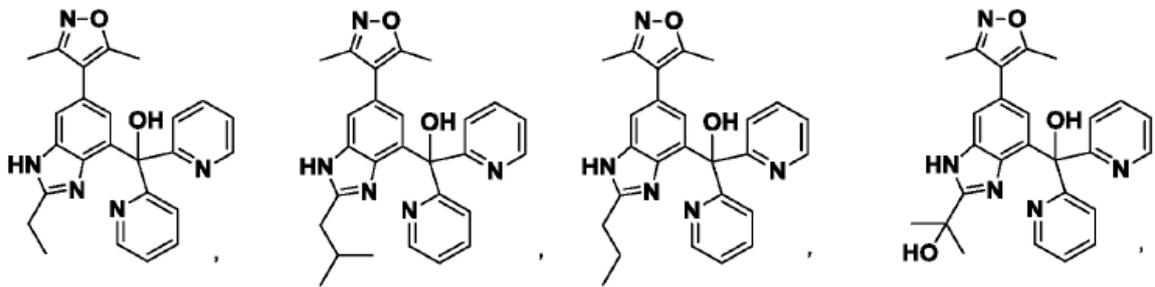
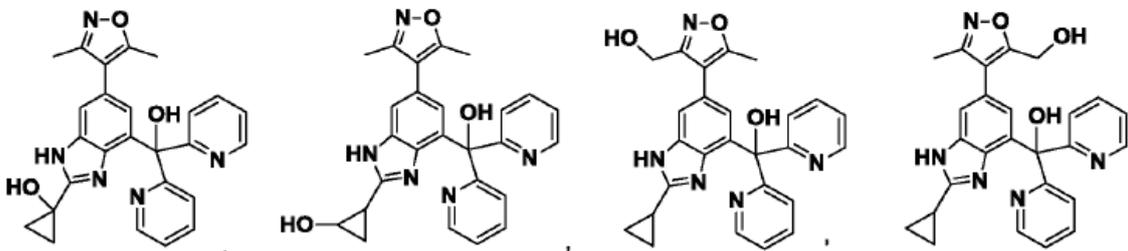
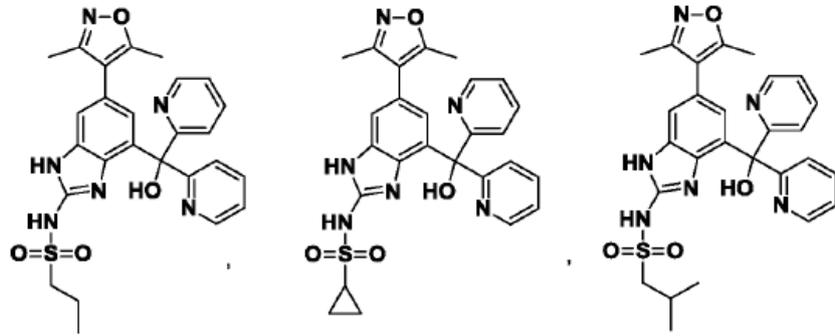
El compuesto (S13-2) puede hacerse reaccionar con mCPBA o  $H_2O_2$  en un solvente como DCM. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se evapore el solvente. El residuo se purifica luego con HPLC preparativa para proporcionar (S15-1).

Los compuestos de Fórmula (I) también incluyen los siguientes:

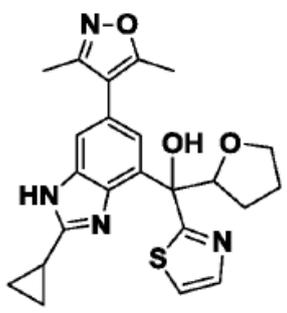
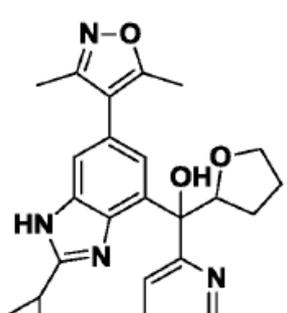
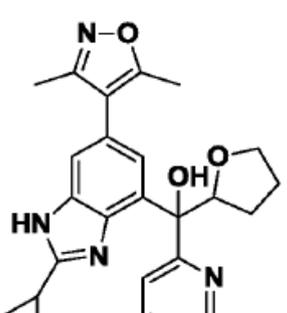
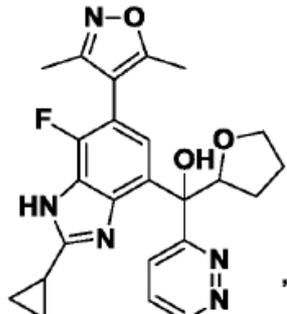
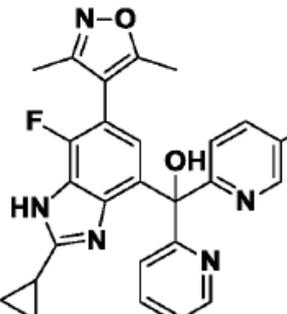
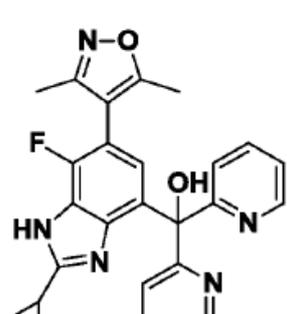
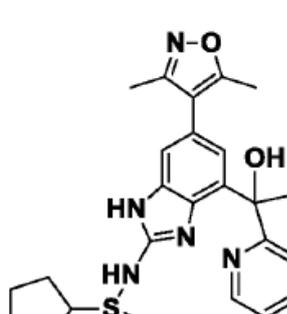
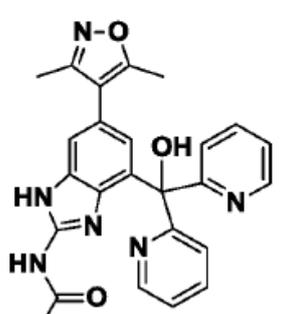
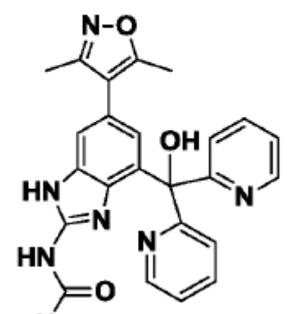
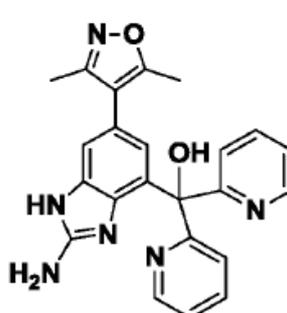
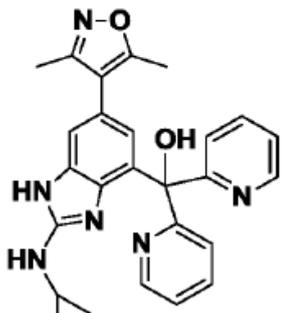
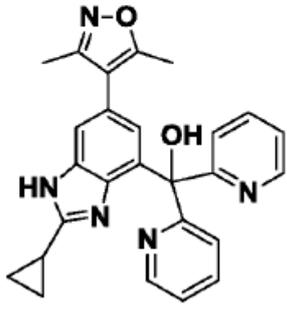


65

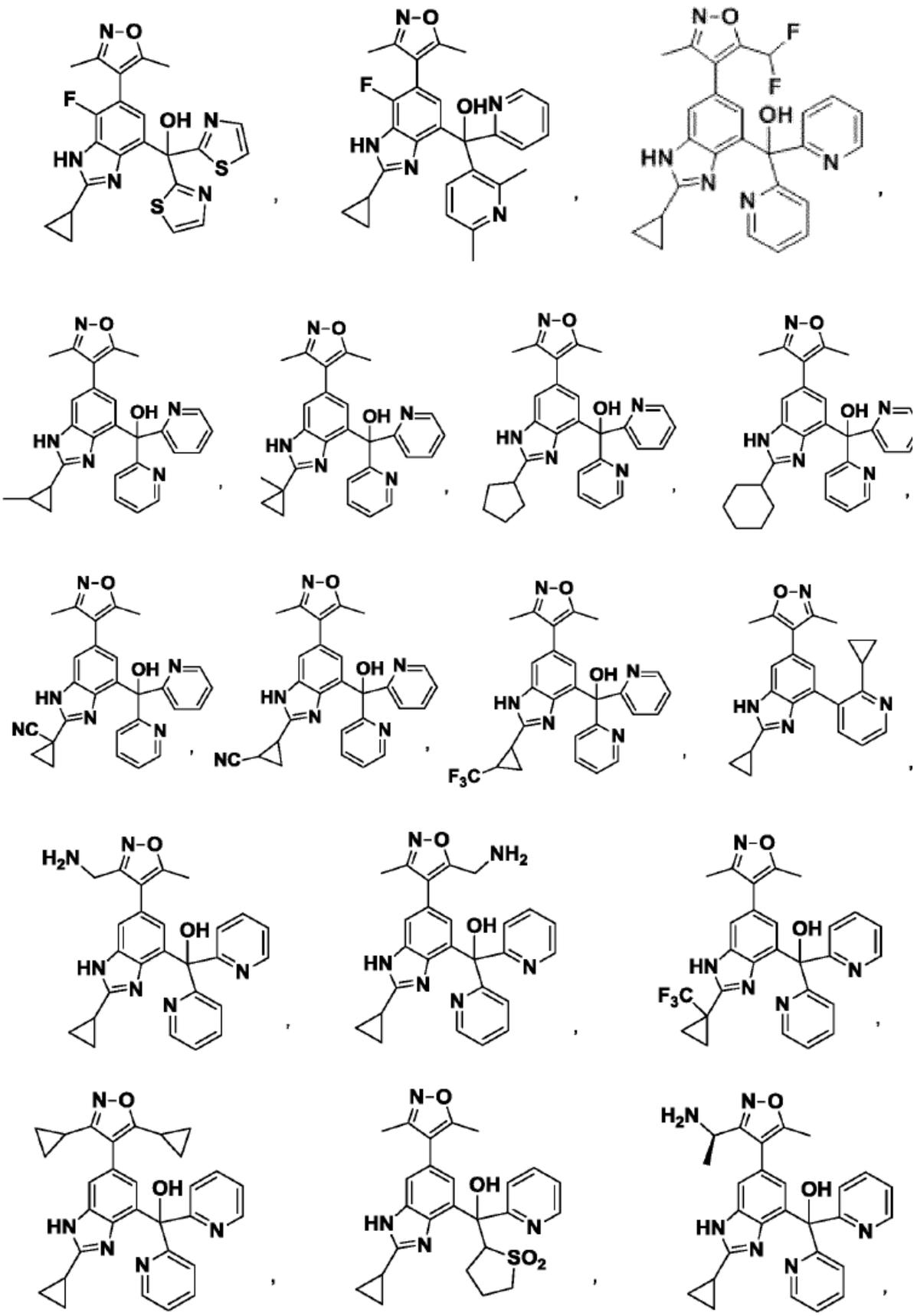
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

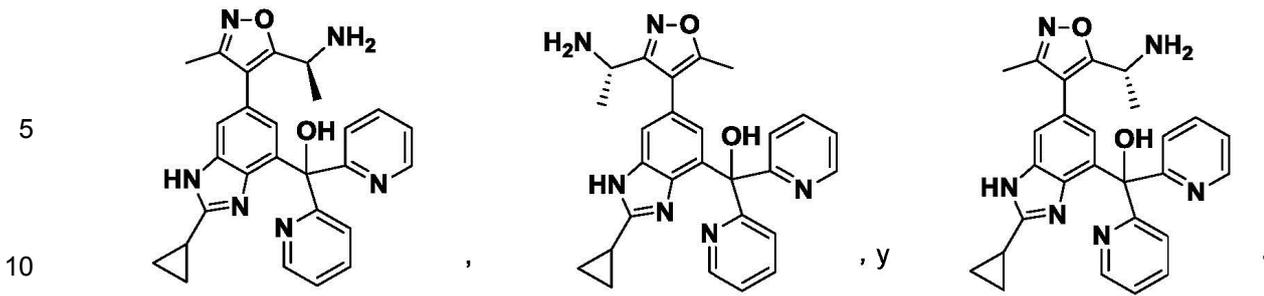


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

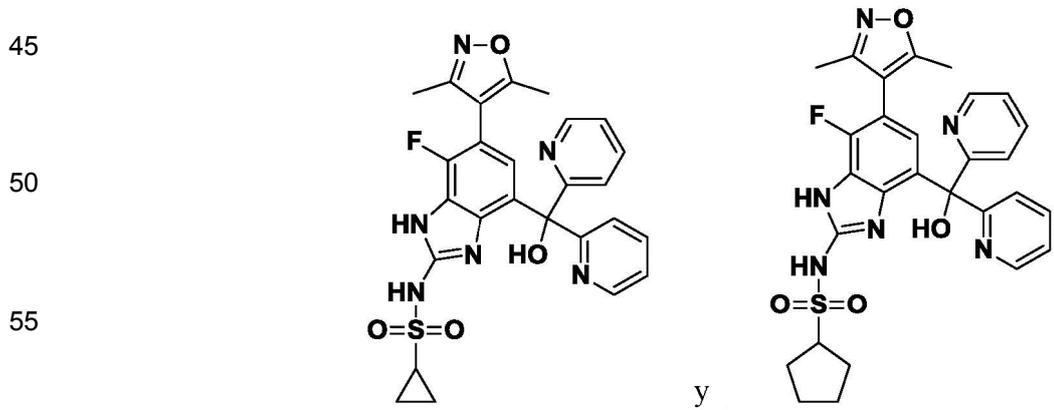
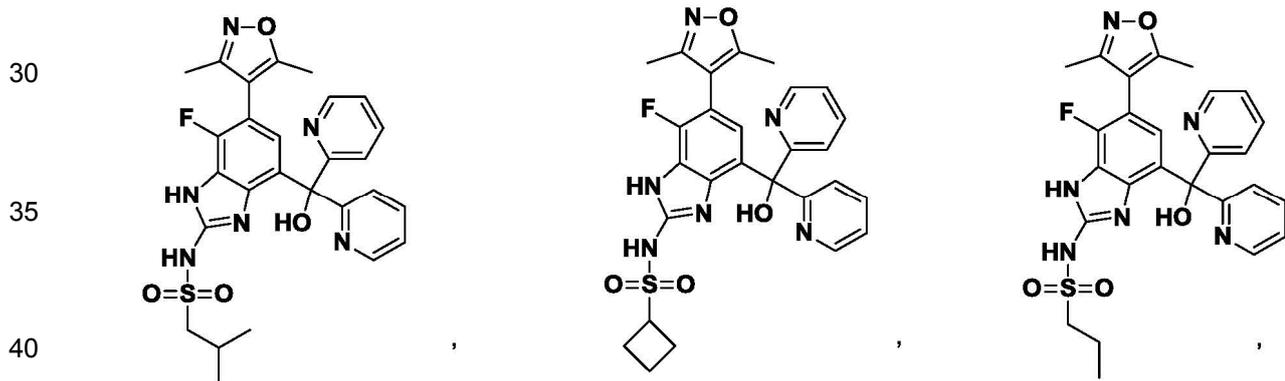
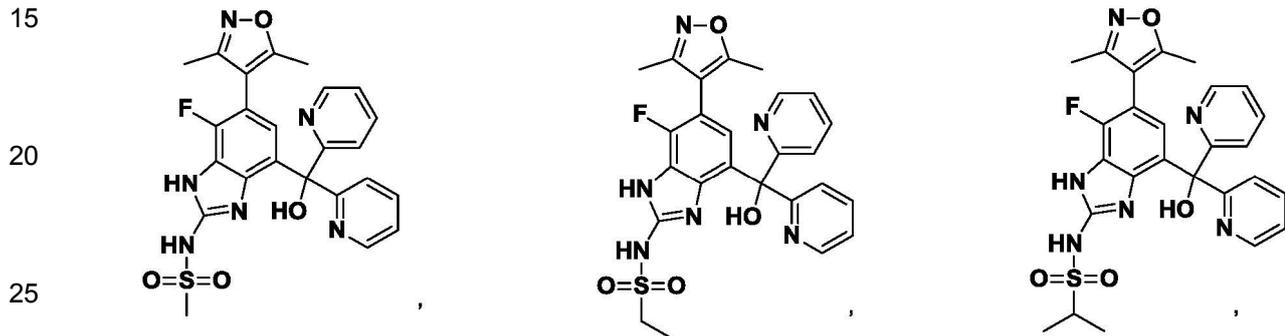


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65





Los compuestos de Fórmula (I) también incluyen los siguientes:



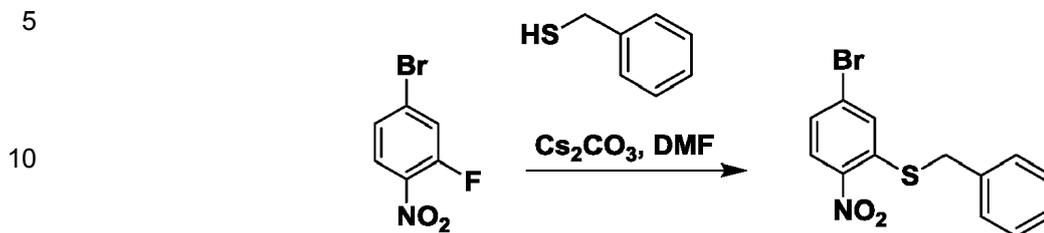
Los siguientes ejemplos ilustran aspectos adicionales y proporcionan compuestos adicionales de Fórmula (I).

**Ejemplo 1**

65

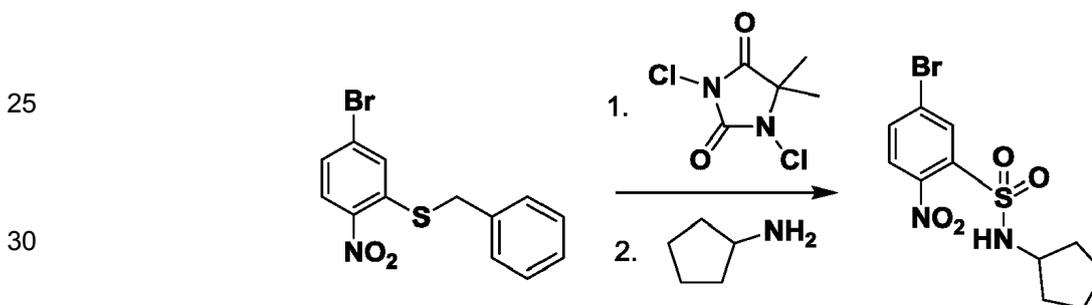
N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-1)

Paso 1: Preparación de 1-bromo-3-benciltio-4-nitrobenzoceno



15 Se añadió gota a gota bencil mercaptano (2,36 g, 19 mmol) a una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-4-nitrobenzoceno (5 g, 19 mmol), carbonato de cesio (7,87 g, 57 mmol) a 0° C en DMF (25 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (4x), se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cristalización en EtOAc caliente proporcionó el producto 1-bromo.

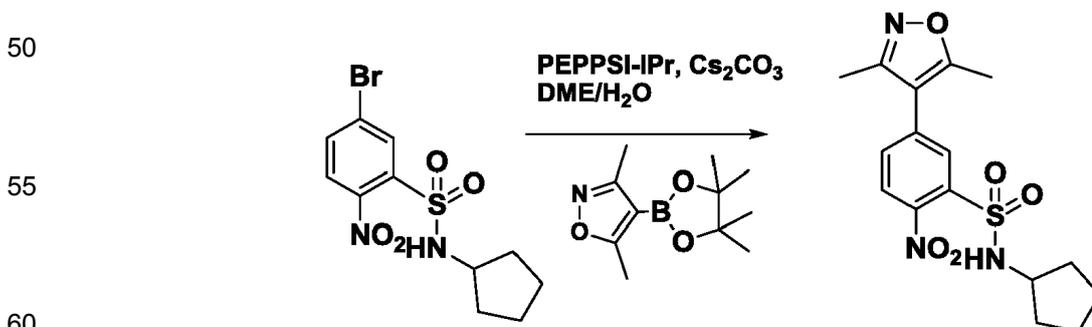
20 Paso 2: Preparación de 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobenzocenosulfonamida



35 Se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona sólida (1,21 g, 6,19 mmol) a una suspensión enfriada con hielo del 1-bromo-3-benciltio-4-nitrobenzoceno (1 g, 3,09 mmol) en acetonitrilo (25 ml), ácido acético (1 ml) y agua (0,62 ml). La solución transparente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de repartirla entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonilo bruto (rf = 0,23 en 9:1 hexanos/acetato de etilo, material de partida rf = 0,57) se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

40 A una solución de ciclopentilamina (0,52 g, 6,18 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió encima cloruro de sulfonilo en DCM (5 ml) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de repartirla entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, HCl diluido y de nuevo salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,33 en 9:1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el producto 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobenzocenosulfonamida en forma de un polvo blanquecino.

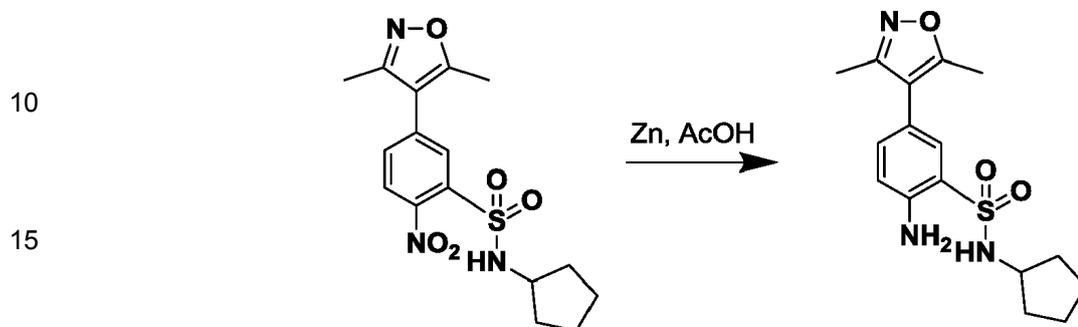
Paso 3: Preparación de N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzocenosulfonamida



65 A una mezcla de 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobenzocenosulfonamida (1,394 g, 4 mmol), éster de pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (1,78 g, 8 mmol), PFPPSI™-IPr (Sigma-Aldrich Corporation) (0,271 g, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (3,90 g, 12 mmol) bajo nitrógeno se añadieron dimetoxietano (20 ml) y agua (10 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó con N<sub>2</sub> y después se calentó a 90° C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua

y acetato de etilo, los orgánicos se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de DCM a DCM/acetato de etilo = 1/1) para dar el producto N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzenosulfonamida como un polvo blanco.

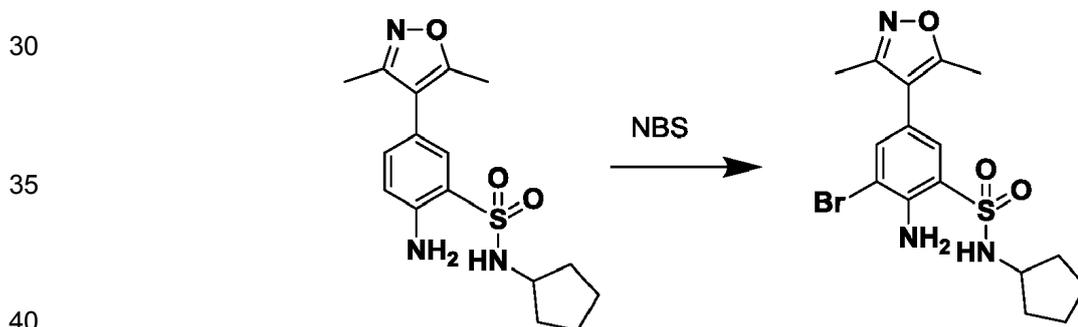
5 Paso 4: Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida



20 La N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobenzenosulfonamida (1,27 g, 3,5 mmol) se disolvió en AcOH con agitación y se añadió polvo de Zn (20 g) en porciones (5x, en 5 intervalos de minutos) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 25 minutos, el polvo de Zn se filtró. Se eliminaron los volátiles y la anilina bruta se recogió en EtOAc, se lavó 4x con solución de carbonato acuosa y se purificó por cromatografía en columna (rf = 0,2, hexano/EtOAc: 1/1) para obtener 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida como un polvo blanco.

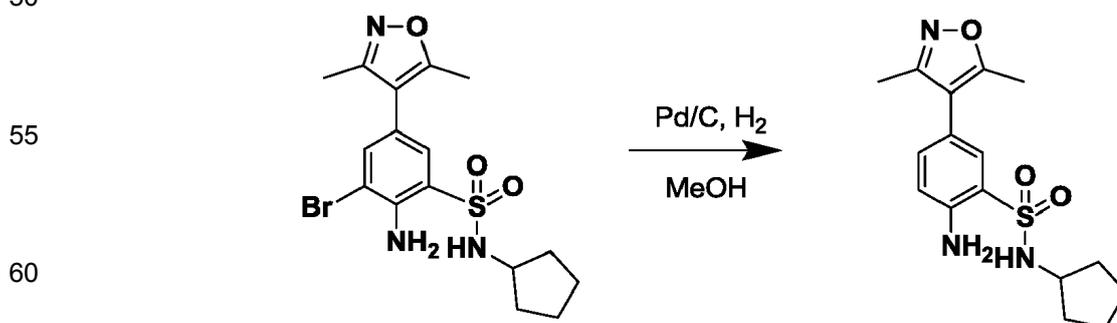
25

30 Paso 5: Preparación de 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida



45 La 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (0,26 g, 0,763 mmol) se recogió en DMF (5 ml) y se enfrió a 0° C. Se añadió NBS (0,136 g, 0,763 mmol) y se agitó durante 10 minutos a 0° C, seguido de 20 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó 5x con salmuera. El producto (rf = 0,5, hexano/EtOAc = 1/1) se purificó por CC (cargado en DCM, gradiente de hexano a hexano/EtOAc = 1/1) para proporcionar 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida como un polvo blanco.

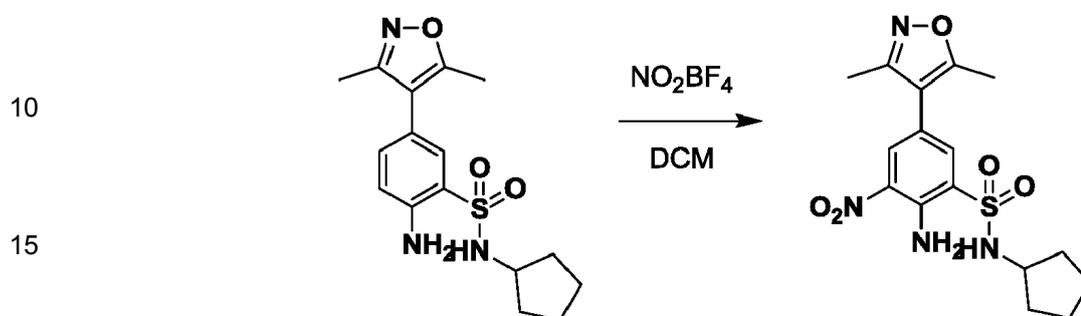
50 Paso 6: Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida



65 La 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (4 g) se disolvió en MeOH (150 ml) y DCM (10 ml). A la solución se le añadió Pd/C (2 g, 10% sobre carbono) y el matraz se cargó con H<sub>2</sub>. La

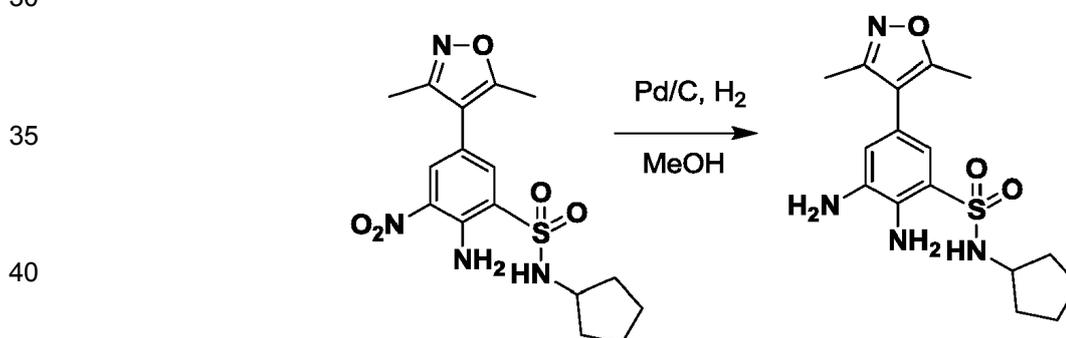
reacción se completó durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano al 0-70%) para proporcionar 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida.

5 Paso 7: Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencenosulfonamida



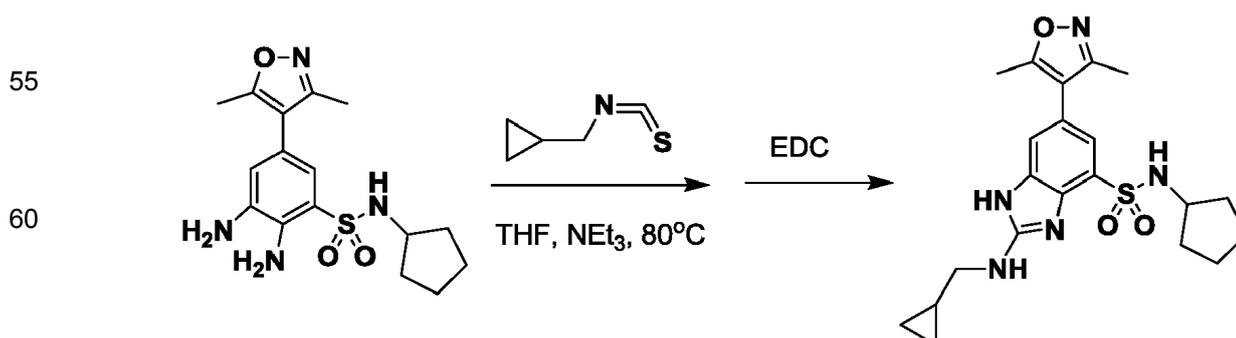
20 La 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida (336 mg, 1 mmol) se disolvió en DCM/acetonitrilo (15/15 ml). A la solución se le añadió  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  (1,4 mmol, 2,8 ml (0,5 M)) a  $0^\circ\text{C}$ . La temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se completó aproximadamente al 30% después de 1 h. A la solución se le añadió 0,1 eq de  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ . La reacción se completó aproximadamente al 50% después de 3 h. A la solución se le añadieron otros 0,2 eq. de  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó luego, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. El solvente orgánico se evaporó luego y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano al 0-60%) para proporcionar 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencenosulfonamida.

30 Paso 8: Preparación de 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida



45 La 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencenosulfonamida (400 mg) se disolvió en MeOH (20 ml). A la solución se le añadió Pd/C (200 mg, 10% sobre carbono) y luego se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno mientras se agitaba. Cuando se hubo completado la reacción, la mezcla se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM al 0-20%) para proporcionar 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida.

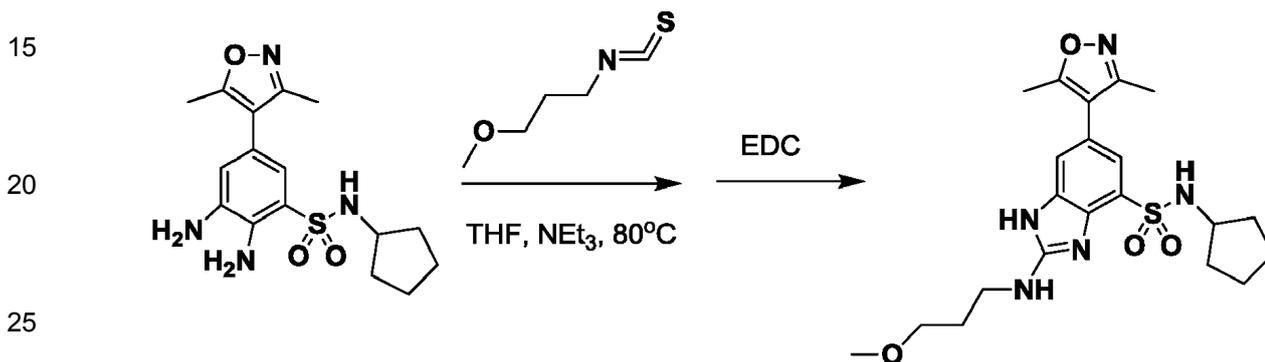
50 Paso 9: Preparación de N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida



Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) y a esta solución se le añadió isopropocetato de ciclopropilmetilo (8 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (84  $\mu$ l). La reacción se calentó a 80° C durante la noche antes de que se añadiera cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (13 mg, 0,07 mmol) y se calentó a 80° C durante 2 h. Luego se evaporó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. 430.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 2.38(s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00-1.51 (m, 4 H), 1.49-1.39 (m, 4H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.32-0.27 (m, 2H), 0.08-0.05 (m, 2H).

### 10 Ejemplo 2

N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metoxipropilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-2)

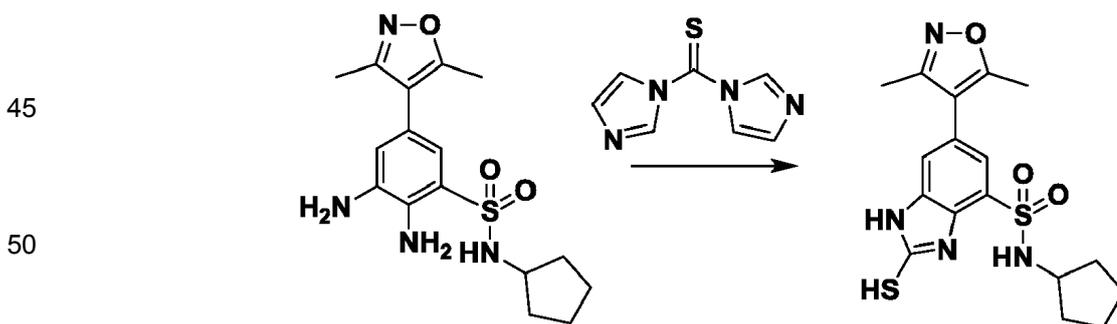


Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (25 mg, 0,07 mmol) (ver Ejemplo 1, Paso 8) en THF (1 ml). A la solución se le añadió isotiocianato de 3-metoxipropilo (11 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (300  $\mu$ l). La reacción se calentó a 80° C durante 4 h antes de que se añadiera cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (16 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 80° C durante 30 minutos. Luego se evaporó el solvente al vacío y el residuo se purificó con HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metoxipropilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

35 C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. 448.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.00-1.51 (m, 4 H), 1.49-1.39 (m, 4H).

### Ejemplo 3

40 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-3)



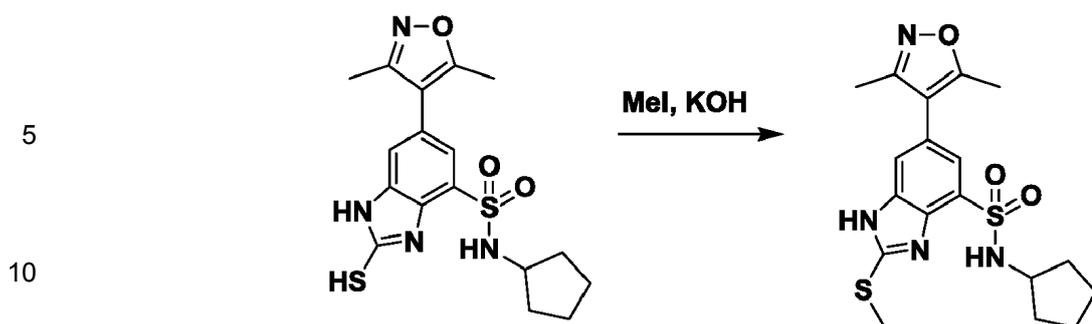
55 Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (40 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml). A la solución se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (43 mg, 0,24 mmol). La reacción se calentó a 90° C durante la noche antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

60 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. 393.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09-1.85 (m, 4 H), 1.64-1.47 (m, 4H).

### Ejemplo 4

N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-4)

65

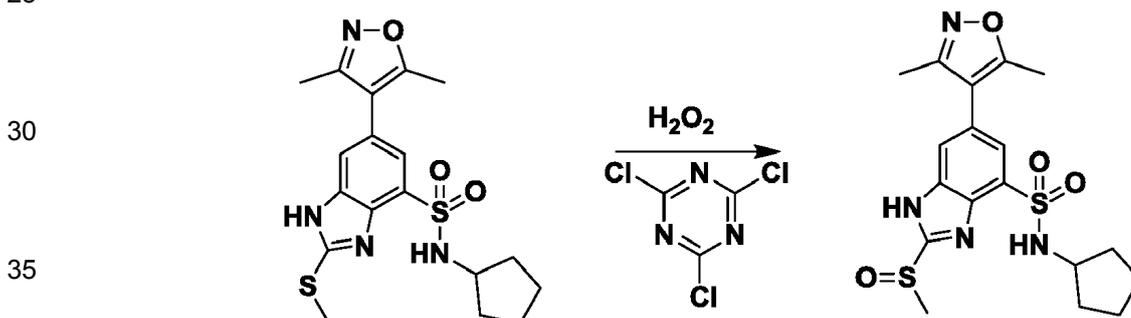


15 Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (12 mg, 0,03 mmol) en EtOH (2 ml). A la solución se le añadió yoduro de metilo (5 mg, 0,037 mmol) y KOH (2,5 mg, 0,045 mmol). La reacción se agitó durante la noche antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

20 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. 407.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07-1.88 (m, 4 H), 1.68-1.45 (m, 4H).

### Ejemplo 5

25 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-5)

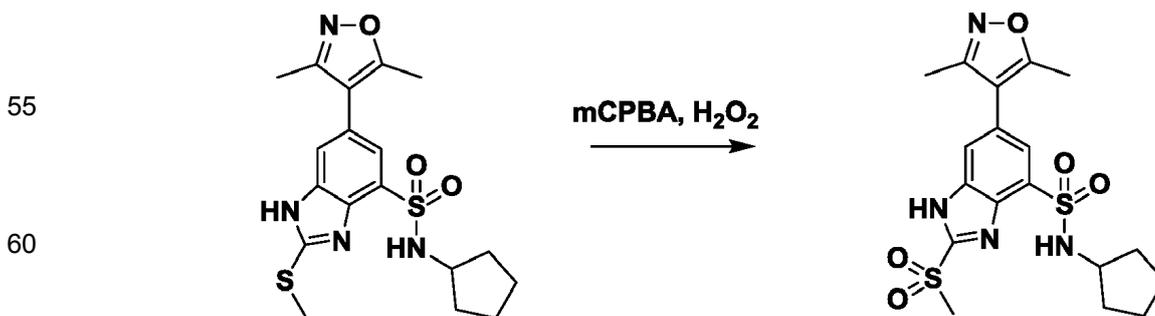


40 Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (3,4 mg, 0,008 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 ml). A la solución se le añadió 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,5 mg, 0,008 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,2 ml, 30% en agua). La reacción se agitó durante la noche antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

45 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. 423.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.71-3.52 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 4 H), 1.72-1.44 (m, 4H).

### Ejemplo 6

50 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-6)



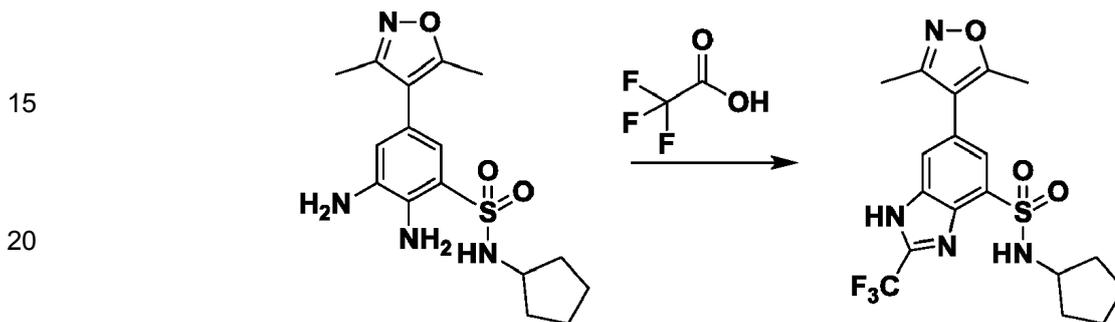
65 Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (3,4

mg, 0,008 mmol) en DCM (1 ml) . Se añadió a la solución mCPBA (2,6 mg, 0,015 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 ml, 30% en agua). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

5 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. 439.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 4 H), 1.45-1.29 (m, 4H).

### Ejemplo 7

10 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-7)



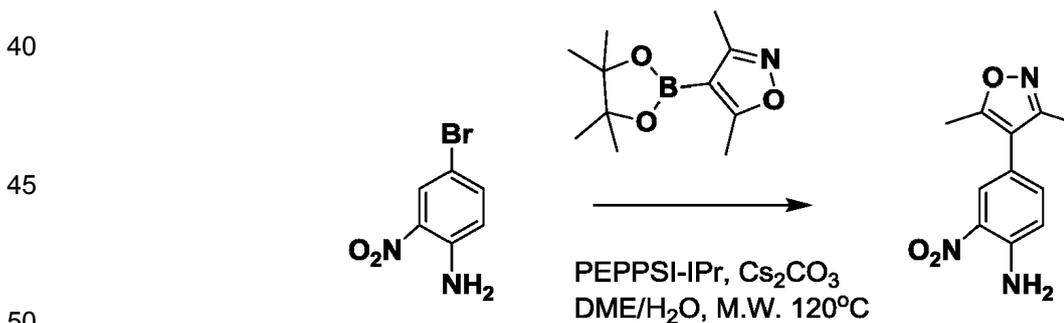
25 Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) en HCl 4N (2 ml). A la solución se le añadió ácido trifluoroacético (65 mg, 0,6 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante una noche antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

30 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. 429.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 4 H), 1.42-1.25 (m, 4H).

### Ejemplo 8

35 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-8)

Paso 1: Preparación de 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilina

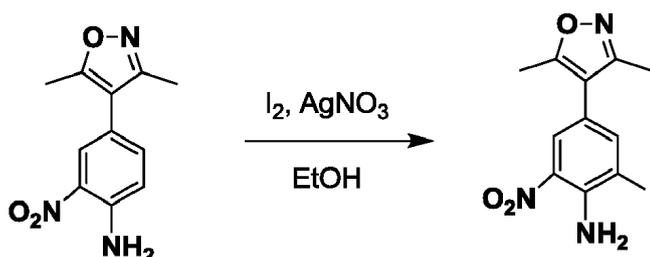


55 Se añadió el material de partida 4-bromo-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) y éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (2 g, 9,2 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (6 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-IPr (312 mg, 0,46 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 13,8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 120° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó luego con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó con cromatografía en gel de sílice (el producto salió al 50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilina como Sólido amarillo.

60 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 234.3 (M+1).

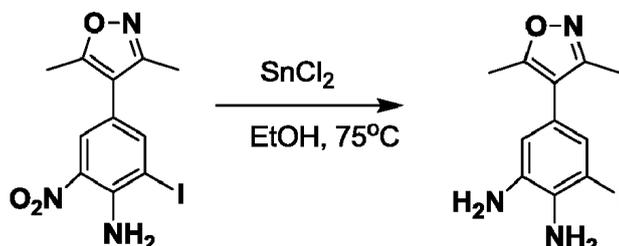
Paso 2: Preparación de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina

65



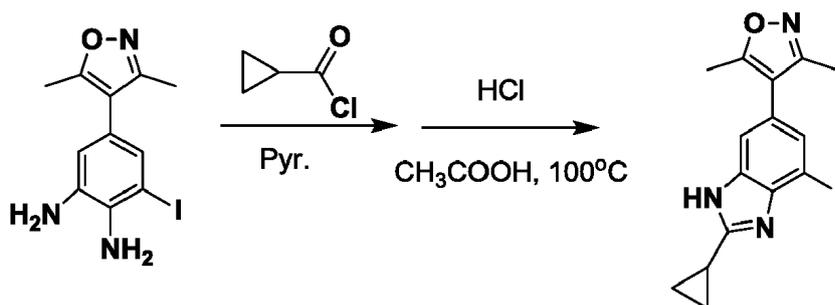
Se añadió el compuesto de material de partida 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) a EtOH (50 ml), a la mezcla se le añadió I<sub>2</sub> (1,4 g, 5,5 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,94 g, 5,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y luego el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (30 ml x 2). Los orgánicos se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (el producto salió al 35% de EtOAc/hexano) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina como un sólido naranja.  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. 360.2 (M+1).

### Paso 3: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina



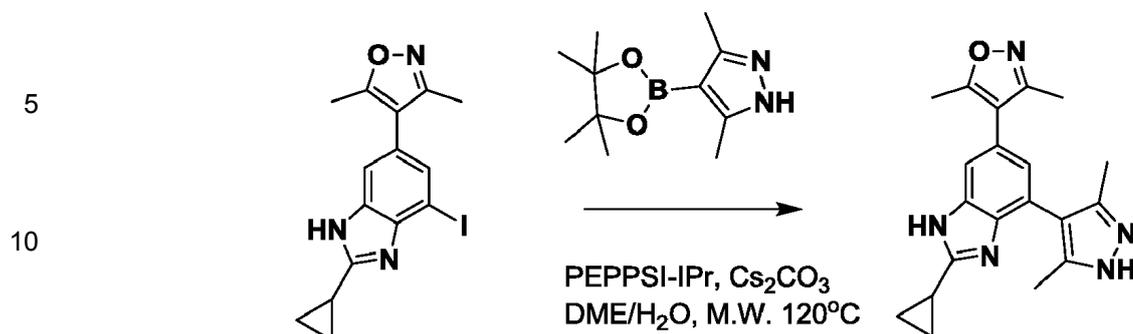
Se añadió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (0,9 g, 2,5 mmol) a EtOH (50 ml), a la mezcla se añadió SnCl<sub>2</sub> (2,4 g, 12,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 75° C durante 7 h. El solvente se evaporó y luego el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaOH 1N (100 ml x 3). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (el producto salió al 60% de EtOAc/hexano) para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina como un sólido marrón.  
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>IN<sub>3</sub>O 330.1 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

### Paso 4: Preparación de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (0,92 g, 2,8 mmol) en piridina (10 ml), a la solución se le añadió cloruro de ciclopropil carbonilo (0,29 g, 2,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se evaporase el solvente. El residuo se disolvió en ácido acético (5 ml) y a la solución se le añadió cloruro de hidrógeno (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó luego a 100° C durante la noche. El ácido se evaporó luego a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (el producto salió al 70% de EtOAc/hexano) para proporcionar el producto 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazole como un sólido marrón.  
C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O. 380.1 (M+1).

### Paso 5: Preparación de 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



20

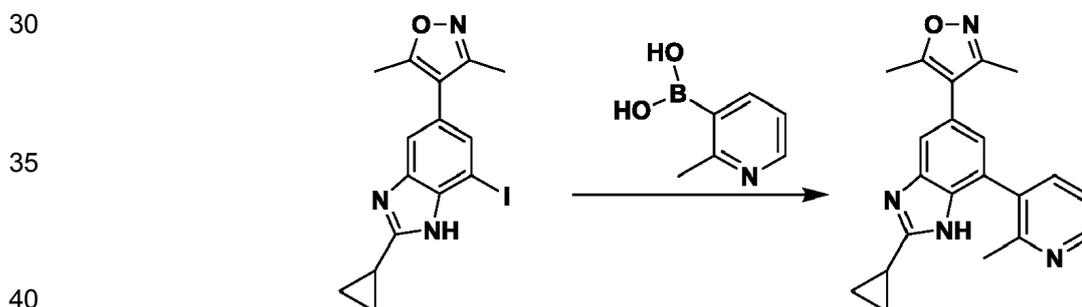
Se añadió éster pinacol de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico (29 mg, 0,13 mmol) a una solución de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (25 mg, 0,066 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (2/1 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (65 mg, 0,2 mmol) y PEPPSI-IPr (5 mg, 0,0066 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120° C durante 30 minutos antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub> CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

25

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O. 348.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.53-1.51 (m, 2 H), 1.41-1.39 (m, 2H).

### Ejemplo 9

4-(2-ciclopropil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-9)



45

A un vial de proceso Smith de 0,5 a 2 ml equipado con una barra de agitación se le añadió ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (0,45 mmol, 62 mg), 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (37,9 mg, 0,1 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), carbonato de potasio (0,90 mmol, 125 mg) y catalizador PEPPSI-IPr (0,01 mmol, 6,8 mg). El recipiente de reacción se tapó con un tabique de goma, se evacuó y se volvió a llenar tres veces con N<sub>2</sub>, seguido de la adición de 1,4-dioxano (0,4 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de la reacción se calentó luego en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130° C. La capa orgánica se eliminó luego con una jeringuilla, se filtró y se inyectó directamente para purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, acetonitrilo en gradiente del 5% al 50% en agua con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol como una sal de TFA.

50

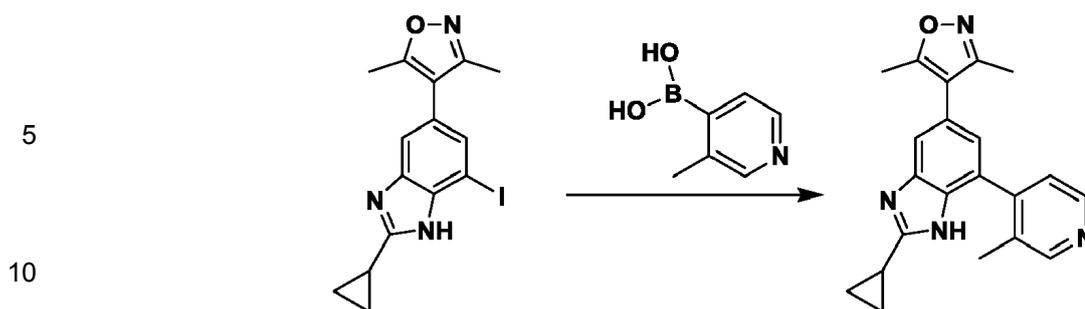
C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. 345.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 2H).

### Ejemplo 10

4-(2-ciclopropil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-10)

60

65

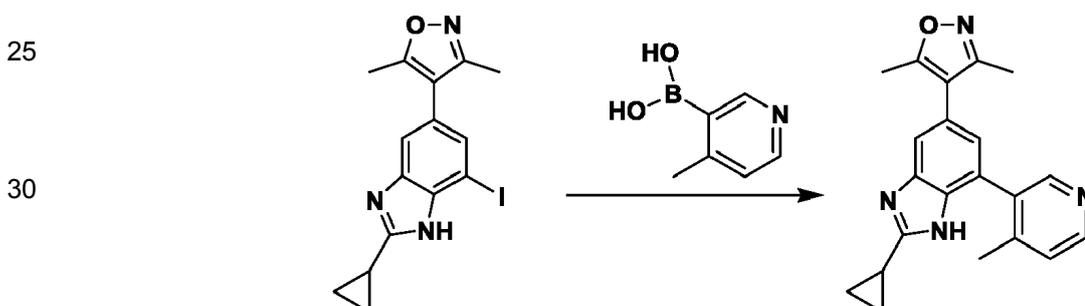


15 Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (5,8 mg, 13%) como una sal de TFA de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido 3-metilpiridin-4-ilborónico por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{21}H_{20}N_4O$ . 345.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.68 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 2H).

## 20 Ejemplo 11

4-(2-ciclopropil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo [d] imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-11)

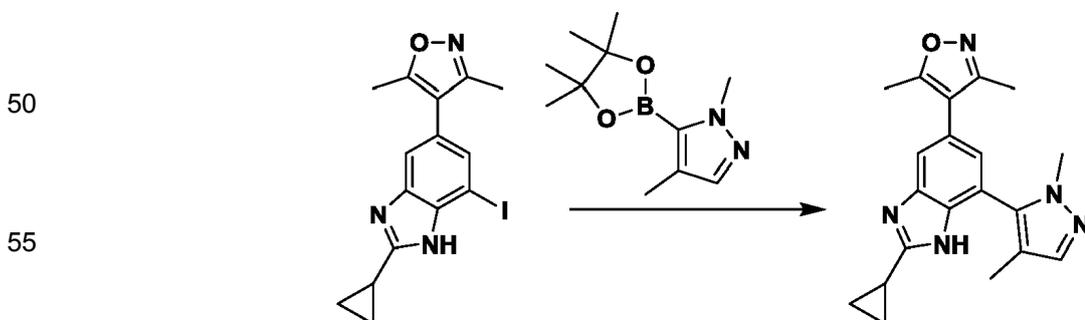


40 Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (4,4 mg, 9,9%) como una sal de TFA de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido 4-metilpiridin-3-ilborónico por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{21}H_{20}N_4O$ . 345.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H).

## 45 Ejemplo 12

4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-12)



60 Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (21 mg, 46%) como una sal de TFA de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 2H).

65

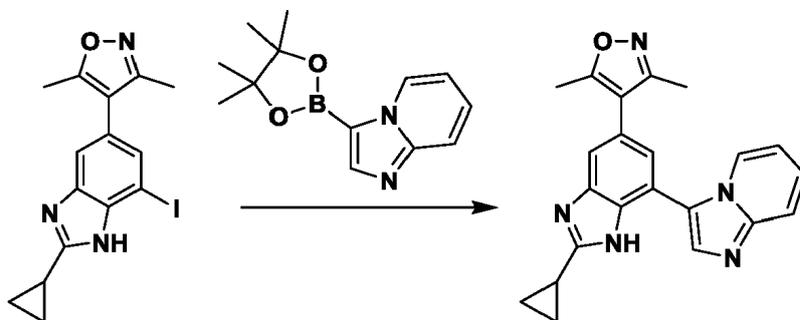
**Ejemplo 13**

4-(2-ciclopropil-7-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-13)

5

10

15



20

Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (10 mg, 20%) como una sal de TFA de una manera similar a la del Ejemplo 9 sustituyendo la 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{22}H_{19}N_5O$ . 370.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.42 (dd,  $J = 6.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.0, 4.9, 3.3$  Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.32 (dd,  $J = 8.2, 3.7$  Hz, 2H).

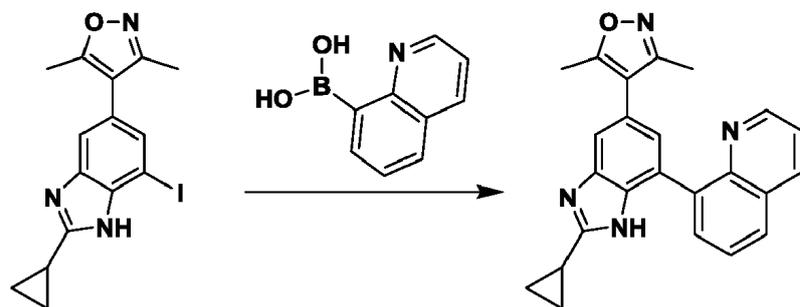
**Ejemplo 14**

4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-14)

30

35

40



45

Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1,7 mg, 2,8%) como una sal de TFA de una de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido quinolin-8-ilborónico por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

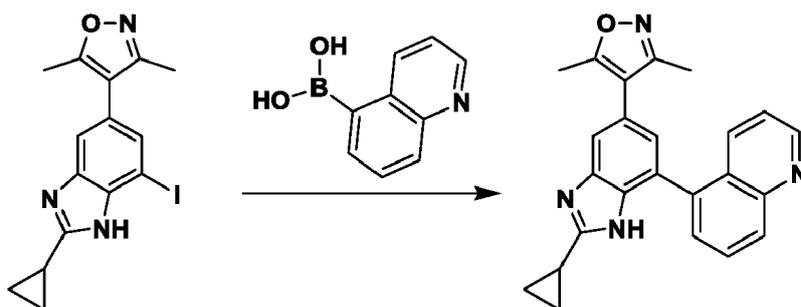
$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.82 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.0, 7.3$  Hz, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H).

**Ejemplo 15**

4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-15)

55

60



65

Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (30 mg, 49%) como una sal de TFA de una de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido quinolin-5-ilborónico por

ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.08 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J = 18.7, 8.5$  Hz, 2H), 8.11 (dd,  $J = 8.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (tt,  $J = 8.5, 5.1$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

5

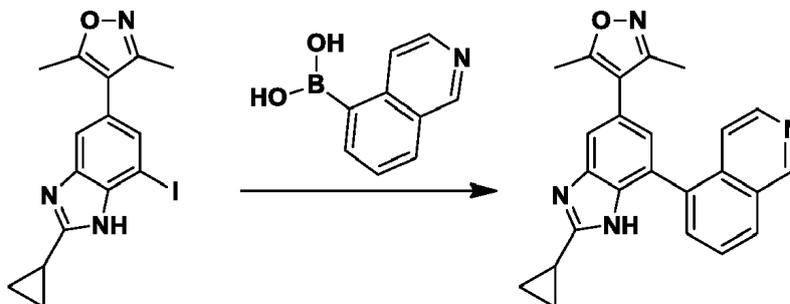
### Ejemplo 16

4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-16)

10

15

20



Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (26,7 mg, 44%) como una sal de TFA de una de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido isoquinolin-5-ilborónico por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

25

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 7.2, 1.0$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.2, 7.3$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (tt,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H).

30

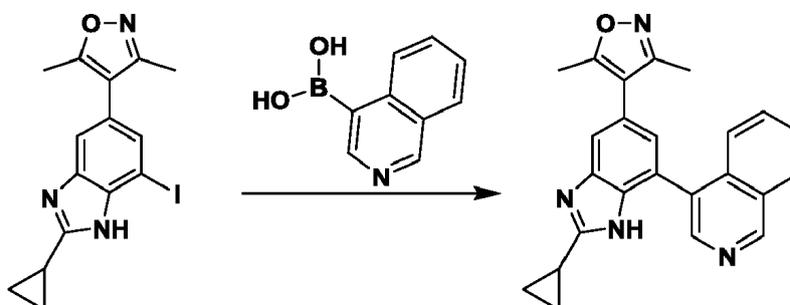
### Ejemplo 17

4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-17)

35

40

45



Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (10,2 mg, 17%) como una sal de TFA de una de una manera similar a la del Ejemplo 9, sustituyendo el ácido isoquinolin-4-ilborónico por ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

50

$C_{24}H_{20}N_4O$ . 381.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.14 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.06 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (tt,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).

55

### Ejemplo 18

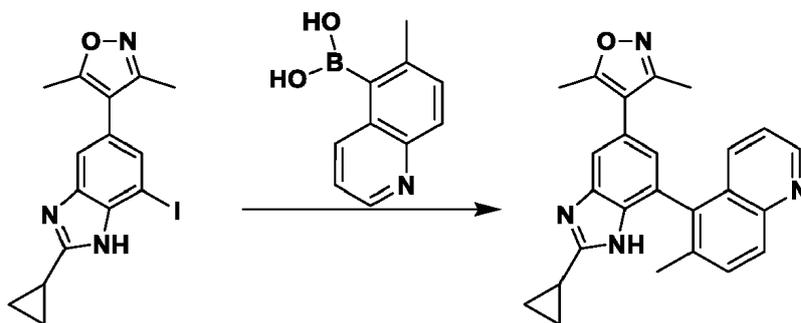
4-(2-ciclopropil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-18)

60

65

5

10



15

20

25

A un vial de 2 a 5 ml del proceso de Smith equipado con una barra de agitación se le añadió ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (3 mmol, 561 mg), 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (379 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g) y catalizador PEPPSI-IPr (0,1 mmol, 68 mg). El recipiente de reacción se tapó con un tabique de goma, se evacuó y se relleno tres veces con  $N_2$ , seguido de la adición de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La mezcla de la reacción se calentó luego en un reactor de microondas durante 1 hora a  $135^\circ C$ . Luego se retiró la capa orgánica con una jeringuilla, se filtró y se inyectó directamente para la purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, acetonitrilo de gradiente del 5% al 50% en agua con TFA al 0,1%). La fracción de elución que contenía el producto deseado se concentró luego a presión reducida y se purificó de nuevo usando cromatografía en gel de sílice (metanol en gradiente del 0% al 20%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{25}H_{22}N_4O$ . 395.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.48 (dd,  $J = 6.9, 1.0$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 7.0, 4.9, 3.3$  Hz, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H).

30

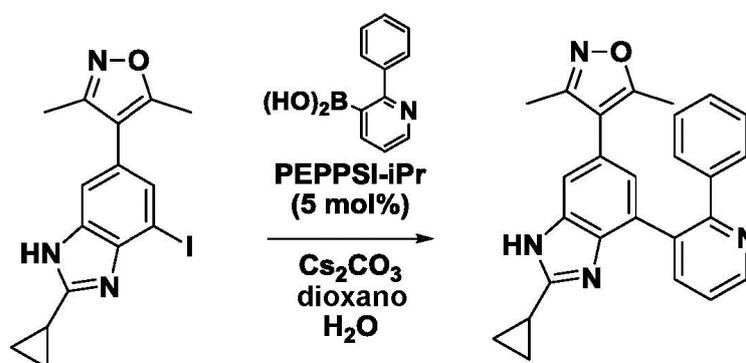
### Ejemplo 19

4-(2-ciclopropil-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-19)

35

40

45



50

55

Se trató 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50,0 mg, 0,132 mmol) con ácido 2-fenilpiridin-3-ilborónico (39,4 mg, 0,198 mmol, 1,5 equiv.,  $Na_2CO_3$  2M (ac.) (1 ml) en presencia de PEPPSI-IPr (4,5 mg, 0,0066 mmol, 0,05 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) a  $15^\circ C$  durante 10 min en reactor de microondas. A la mezcla de la reacción se le añadió agua (30 ml) y EtOAc (70 ml), luego la mezcla se filtró a través de Celite (3 g) y luego se separó la capa orgánica del filtrado. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-95%: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, en una columna Phenomenex Luna C18) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{26}H_{22}N_4O$ . MS. 407.2 (M+1).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ )  $\delta$  8.87 (dd,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 0.36-1.30 (m, 2H).

60

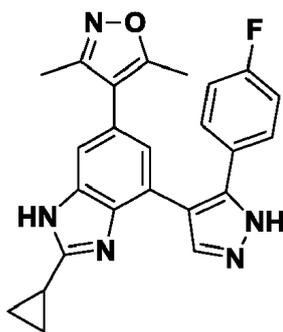
### Ejemplo 20

4-(2-ciclopropil-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-20)

65

5

10



15 El 4-(2-ciclopropil-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilborónico.  $C_{24}H_{20}FN_5O$ . MS. 414.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 2.42 (tt,  $J$  = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.35 (dt,  $J$  = 7.5, 4.7 Hz, 2H).

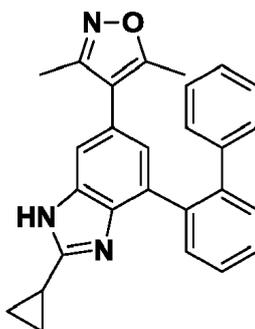
### 20 Ejemplo 21

4-(4-(bifenil-2-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-21)

25

30

35



40

El 4-(4-(bifenil-2-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido bifenil-2-ilborónico.  $C_{27}H_{23}N_3O$ . MS. 406.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.66 - 7.09 (m, 11H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H).

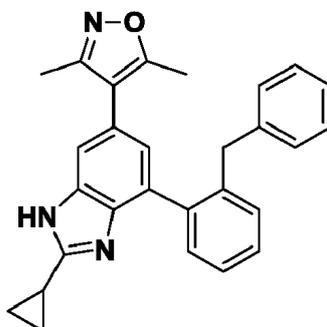
### Ejemplo 22

45

4-(4-(2-bencilfenil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-22)

50

55



60

El 4-(4-(2-bencilfenil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 2-bencilfenilborónico.  $C_{28}H_{25}N_3O$ . MS. 420.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (td,  $J$  = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 3.92 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 3.87 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (dt,  $J$  = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H).

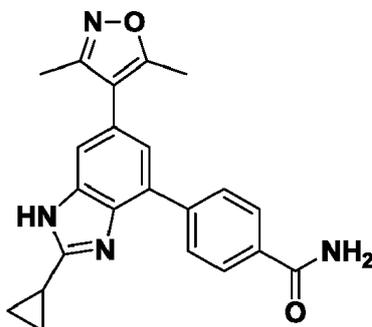
### 65 Ejemplo 23

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)benzamida (1020-23)

5

10

15



La 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)benzamida se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 4-carbamoilfenil-borónico.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ . MS. 373.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.1 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (tt,  $J$  = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H).

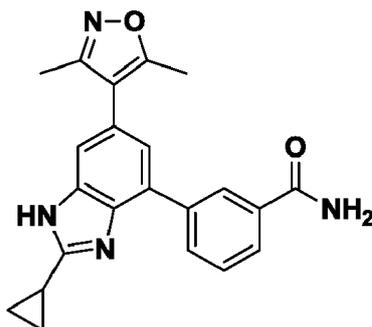
20

#### Ejemplo 24

3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)benzamida (1020-24)

30

35



La 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)benzamida se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 3-carbamoilfenil-borónico.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ . MS. 373.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.16 (t,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H).

45

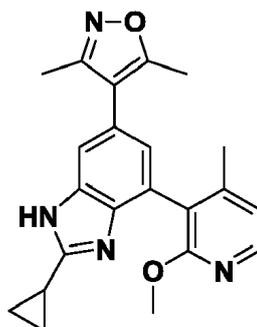
#### Ejemplo 25

4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-25)

50

55

60



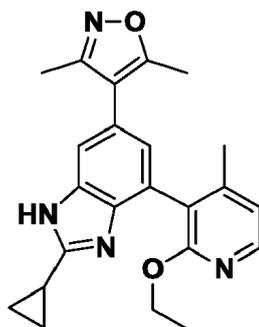
El 4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol se sintetizó de una manera similar a la de Ejemplo 19 usando ácido 2-metoxi-4-metilpiridin-3-ilborónico.

65

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ . MS. 374.9 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H).

### 5 Ejemplo 26

4-(2-ciclopropil-4-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-26)

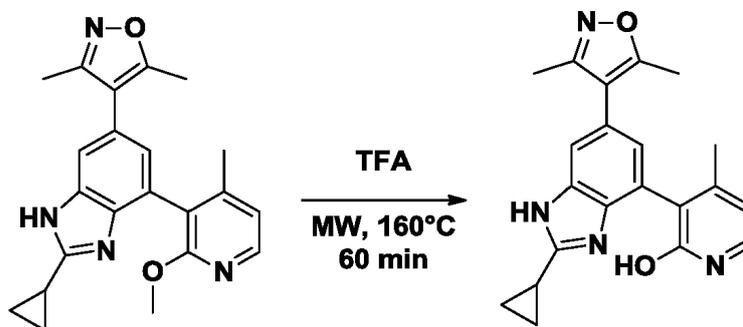


El 4-(2-ciclopropil-4-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol se sintetizó de una manera similar a la de Ejemplo 19 usando ácido 2-etoxi-4-metilpiridin-3-ilborónico.

$C_{23}H_{24}N_4O_2$ . MS. 388.9 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.15 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

### Ejemplo 27

30 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2-ol (1020-27)



Una solución de 4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40,0 mg, 0,08189 mmol) en TFA (3 ml) se calentó a 160° C durante 1 h en un reactor de microondas. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el material bruto. El material bruto se purificó mediante una HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-95%: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, en una columna Phenomenex Luna C18) para dar 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2-ol.

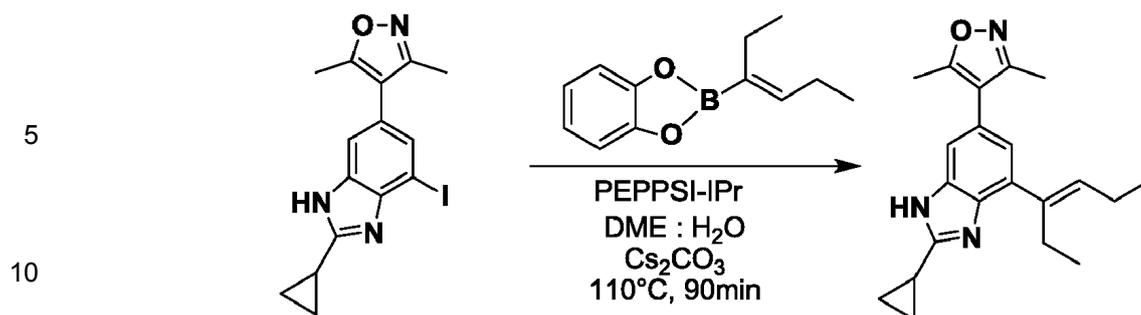
$C_{21}H_{20}N_4O_2$ . MS. 361.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H).

### Ejemplo 28

(E)-4-(2-ciclopropil-4-(hex-3-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-28)

60

65

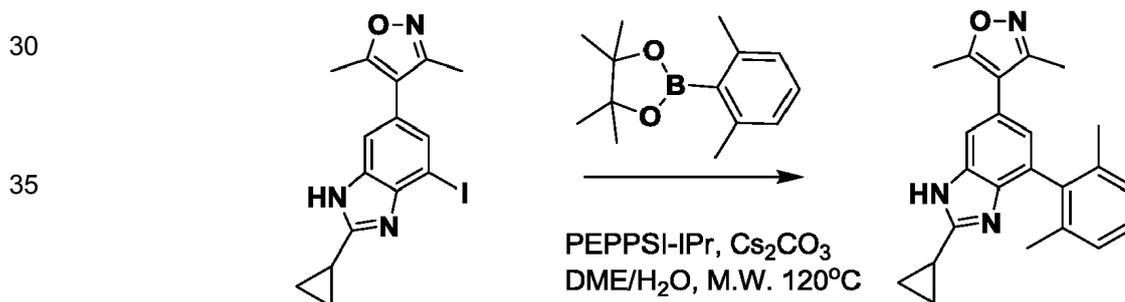


15 Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), éster catecol de ácido (Z)-3-hexenilo-3-borónico (81 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PFPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 ml de DME: H<sub>2</sub>O (2:1) se calentó por microondas en un recipiente sellado a 110° C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,5 en acetato de etilo al 60% en hexanos) proporcionó (E)-4-(2-ciclopropil-4-(hex-3-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol como un sólido blanquecino.

20 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O. 336.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.17 (m, 9H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 7H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

### 25 Ejemplo 29

4-(2-ciclopropil-4-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-29)



45 Se añadió éster pinacol de ácido 2,6-dimetilfenilborónico (33 mg, 0,22 mmol) a una solución de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40 mg, 0,11 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4) en 1,2-dimetoxi etano y agua (2/1 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol) y PEPPSI-IPr (8 mg, 0,011 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120° C durante 30 minutos antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

50 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O. 358.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H).

### 55 Ejemplo 30

4-(2-ciclopropil-4-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-30)

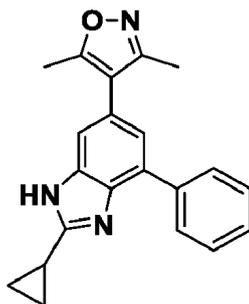


Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-*o*-tolil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 2-metilfenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

$C_{22}H_{21}N_3O$ . 344.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.75 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.14-1.10 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 2H).

### Ejemplo 31

4-(2-ciclopropil-4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-31)

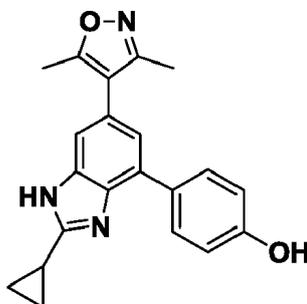


Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40 mg, 46%) haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido fenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

$C_{21}H_{19}N_3O$ . 330.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 53.8$  Hz, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 1.25 - 1.07 (m, 4H).

### Ejemplo 32

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)fenol (1020-32)



Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)fenol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol de una manera similar a la del Ejemplo 29.

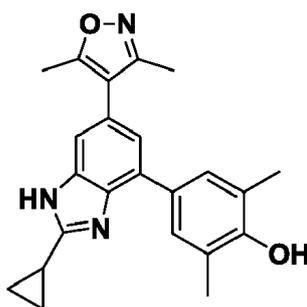
$C_{21}H_{19}N_3O_2$ . 346.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.47 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 4H).

### Ejemplo 33

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,6-dimetilfenol (1020-33)

5

10



15

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,6-dimetilfenol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con éster pinacol de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

$C_{23}H_{23}N_3O_2$ . 374.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.17 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.0, 2.5 Hz, 4H).

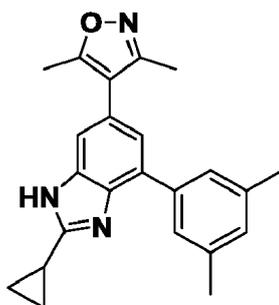
20

#### Ejemplo 34

4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-34)

25

30



35

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo)1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 3,5-dimetilfenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J$  = 29.8 Hz, 3H), 7.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.44 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (p,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.23 - 1.07 (m, 4H).

40

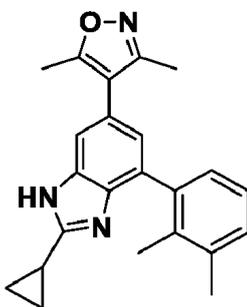
#### Ejemplo 35

4-(2-ciclopropil-4-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-35)

45

50

55



60

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo)1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 2,3-dimetilfenilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 3H), 6.94 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 4H), 1.24 - 1.04 (m, 4H).

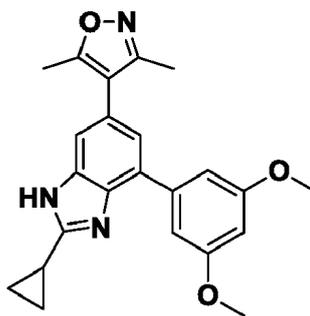
#### Ejemplo 36

4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-36)

65

5

10



15

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo)1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con 2-(3,5-dimetoxi)-fenil-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaborolano de una manera similar a la del Ejemplo 29.

20

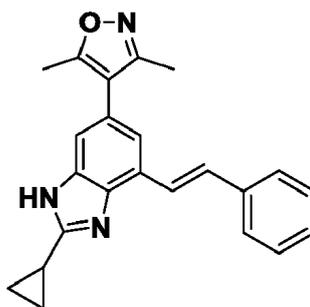
$C_{23}H_{23}N_3O_3$ . 390.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.65 - 6.48 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.24 - 1.05 (m, 4H).

### Ejemplo 37

(E)-4-(2-ciclopropil-4-estiril-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-37)

25

30



35

Se sintetizó (E)-4-(2-ciclopropil-4-estiril-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido *trans*-2-fenilvinilborónico de una manera similar a la del Ejemplo 29.

40

$C_{23}H_{21}N_3O$ . 356.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.33 - 1.16 (m, 4H)

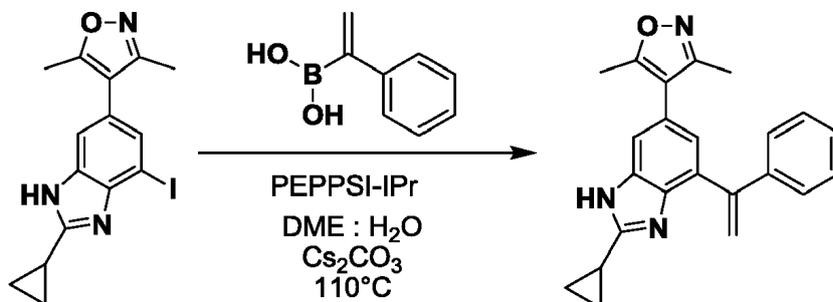
### Ejemplo 38

45

4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-38)

50

55



60

Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), ácido 1-fenilvinilborónico (59 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PFPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 ml de DME:H<sub>2</sub>O (2:1) se calentó por microondas en un recipiente sellado a 110° C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice ( $r_f = 0,6$  en acetato de etilo al 60% en hexanos) produjo 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

65

$C_{23}H_{21}N_3O$ . 356.2 (M+1).  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.59 (br, 1H), 3.69

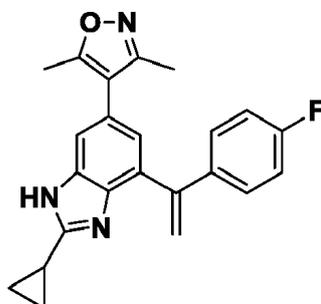
(s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.87 (br, 1H), 1.14-1.03 (m, 4H).

### Ejemplo 39

5 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-39)

10

15



20 Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4)-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con éster pinacol de ácido 1-(4-fluorofenil)vinilborónico, de una manera similar a la del Ejemplo 38.

25  $C_{23}H_{20}FN_3O$ . 374.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.61-7.24 (m, 3H), 7.09 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.33 - 2.10 (m, 4H), 1.27 - 1.07 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ -116.27.

25

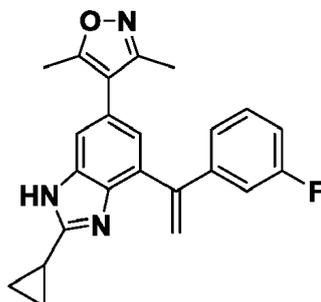
### Ejemplo 40

30 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-40)

30

35

40



45 Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4)-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con éster pinacol de ácido 1-(3-fluorofenil)vinilborónico, de una manera similar a la del Ejemplo 38.

45  $C_{23}H_{20}FN_3O$ . 374.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.46-7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.01 (m, 3H), 6.89 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 4H), 1.19 - 1.09 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ -116.09.

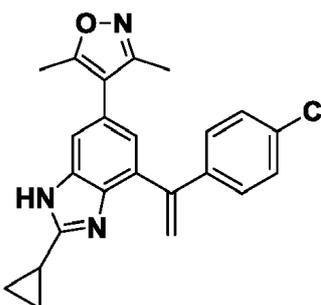
### Ejemplo 41

50

4-(4-(1-(4-clorofenil)vinil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-41)

55

60



65 Se sintetizó 4-(4-(1-(4-clorofenil)vinil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo

reaccionar 4-(2-ciclopropil-4)-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con éster pinacol de ácido 1-(4-clorofenil)vinilborónico, de una manera similar a la del Ejemplo 38.

$C_{23}H_{20}ClN_3O$ . 390.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.44 - 7.32 (m, 5H), 6.91 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.97 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 4H), 1.42 (s, 1H), 1.17 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 4H).

5

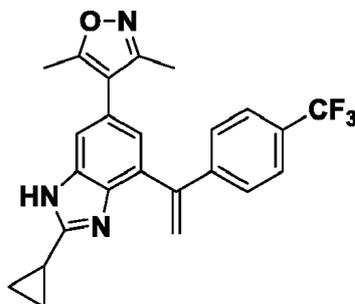
#### Ejemplo 42

4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-42)

10

15

20



Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con éster pinacol de ácido 1-(4-trifluorometilfenil)vinilborónico, de una manera similar a la del Ejemplo 38.

25

$C_{24}H_{20}F_3N_3O$ . 424.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 48.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 4H), 1.18 - 1.00 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -64.6.

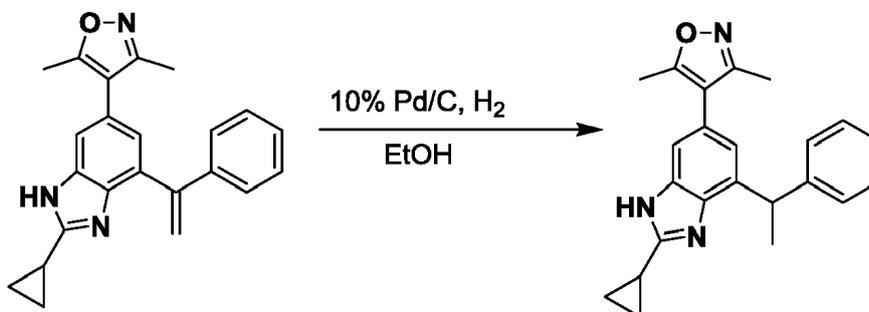
#### Ejemplo 43

30

4-(2-ciclopropil-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-43)

35

40



45

Se purgó una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50 mg, 0,141 mmol) (Ejemplo 38) y paladio al 10% sobre carbono (10 mg) en 5 ml de etanol con gas hidrógeno y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se filtró y los solventes se evaporaron. La purificación en gel de sílice ( $r_f$  = 0,6 en acetato de etilo al 60% en hexanos) proporcionó 4-(2-ciclopropil-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

50

$C_{23}H_{23}N_3O$ . 358.2 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.4-7.2 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 4.41 (br, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (br, 1H), 1.74 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.24 (br, 1H), 1.05 (m, 4H).

#### Ejemplo 44

55

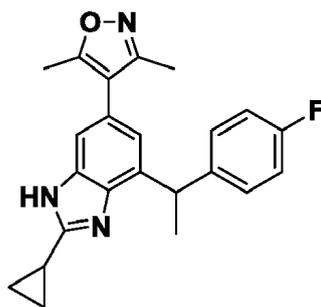
4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-44)

60

65

5

10



15

Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol reduciendo el 4-(2-ciclopropil-4)-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 39) de una manera similar a la del Ejemplo 43.

$C_{23}H_{22}FN_3O$ . 376.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.45-7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (d,  $J = 3.2$  Hz, 4H), 1.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.38 (s, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 3H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ -119.6.

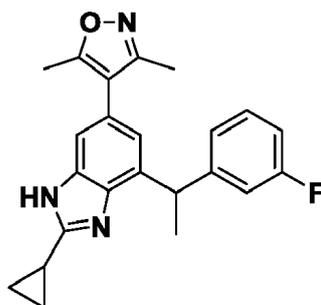
20

#### Ejemplo 45

4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-45)

25

30



35

Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol mediante la reducción de 4-(2-ciclopropil-4)-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 40) de una manera similar a la del Ejemplo 43.

40

$C_{23}H_{22}FN_3O$ . 376.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.93 (dt,  $J = 8.6, 4.5$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 4H), 1.75 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ -116.1.

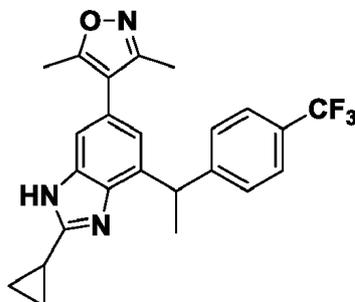
45

#### Ejemplo 46

4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-46)

50

55



60

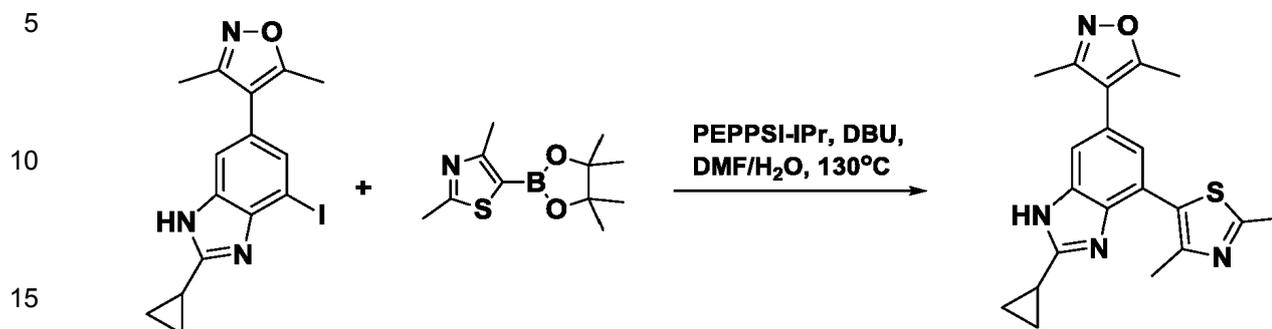
Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol reduciendo 4-(2-ciclopropil-4)-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 42) de una manera similar a la del Ejemplo 43.

$C_{24}H_{22}F_3N_3O$ . 426.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.60 - 7.47 (m, 4H), 7.23 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 1.76 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$ -64.6.

65

**Ejemplo 47**

4-(2-ciclopropil-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-47)



20

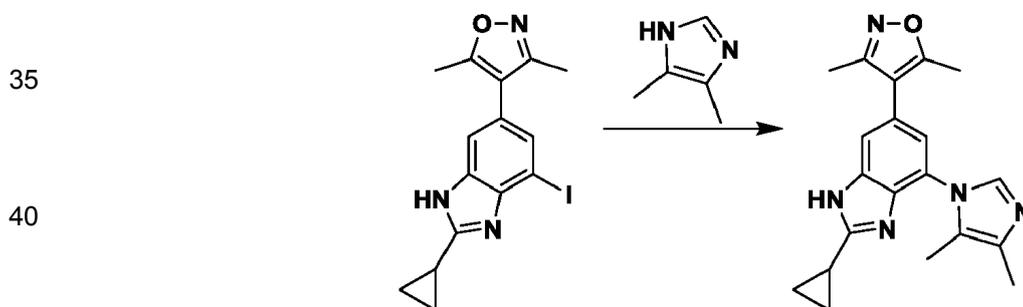
25

A una mezcla de 2-ciclopropil-4-yodo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencimidazol (30 mg, 0,079 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (38 mg, 0,158 mmol) y DBU (75  $\mu$ l, 0,50 mmol) bajo nitrógeno se añadió DMF (1,6 ml) y agua (0,8 ml), seguido por el catalizador PEPPSI-IPr Pd (6 mg, 0,008 mmol). La mezcla de la reacción se tapó, se calentó a 130°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con  $K_2CO_3$  acuoso 1 M, salmuera, se secó, se filtró a través de una capa de celite y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1% para dar 4-(2-ciclopropil-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{20}H_{20}N_4OS$ . 365.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.73 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (m, 4H).

**Ejemplo 48**

4-(2-ciclopropil-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-48)



45

Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (35 mg, 0,13 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), 4,5-dimetilimidazol (50 mg),  $Cu_2O$  (1 mg, 0,007 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (3 mg, 0,012 mmol), carbonato de cesio (41 mg, 0,126 mmol), y PEG-3350 (20 mg) en butironitrilo (1 ml) se calentó a 120°C durante 72 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-(2-ciclopropil-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

50

$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.12 (m, 2H), 1.04 (m, 2H).

55

Los compuestos (1020-49), (1020-50), (1020-51), (1020-52), (1020-53), (1020-54), (1020-55) y (1020-56) se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 48, sustituyendo el heterociclo comercialmente apropiado por 4,5-dimetilimidazol:

**Ejemplo 49**

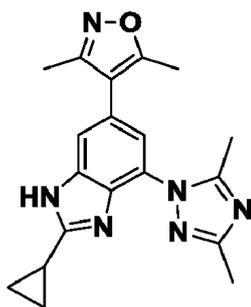
4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-49)

60

65

5

10



15

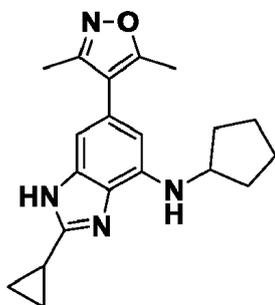
$C_{19}H_{20}N_6O$ . 349.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (m, 4H).

**Ejemplo 50**

*N*-ciclopropil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (1020-50)

20

25



30

$C_{20}H_{24}N_4O$ . 337.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  6.76 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.75 (br, 1H), 3.95 (br, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.8-1.2 (m, 12H).

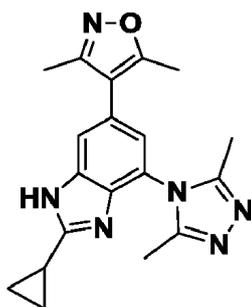
35

**Ejemplo 51**

4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-51)

40

45



50

$C_{19}H_{20}N_6O$ . 349.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.19 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (m, 4H).

55

**Ejemplo 52**

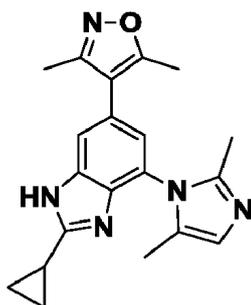
4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-52)

60

65

5

10



15

$C_{20}H_{21}N_5O$ . 348.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 4H).

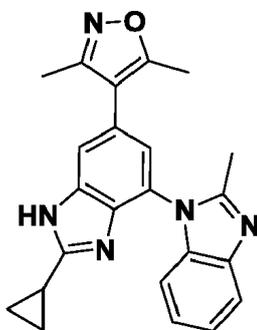
**Ejemplo 53**

4-(2'-ciclopropil-2-metil-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-53)

20

25

30



35

$C_{23}H_{21}N_5O$ . 384.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.2-1.0 (m, 4H).

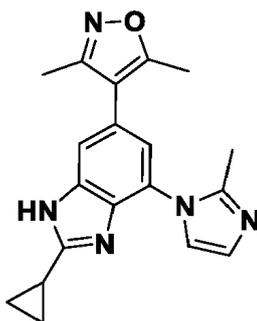
**Ejemplo 54**

4-(2-ciclopropil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-54)

40

45

50



55

$C_{19}H_{19}N_5O$ . 334.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 4H).

**Ejemplo 55**

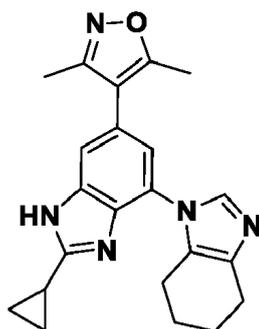
4-(2'-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-55)

60

65

5

10



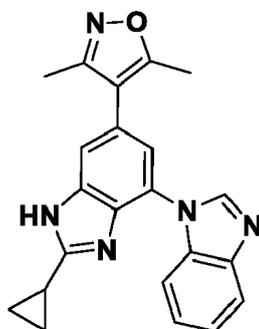
15  $C_{22}H_{23}N_5O$ . 374.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.2-1.0 (m, 4H).

**Ejemplo 56**

20

4-(2'-ciclopropil-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-56)

25



30

35  $C_{22}H_{19}N_5O$ . 370.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.2-1.0 (m, 4H).

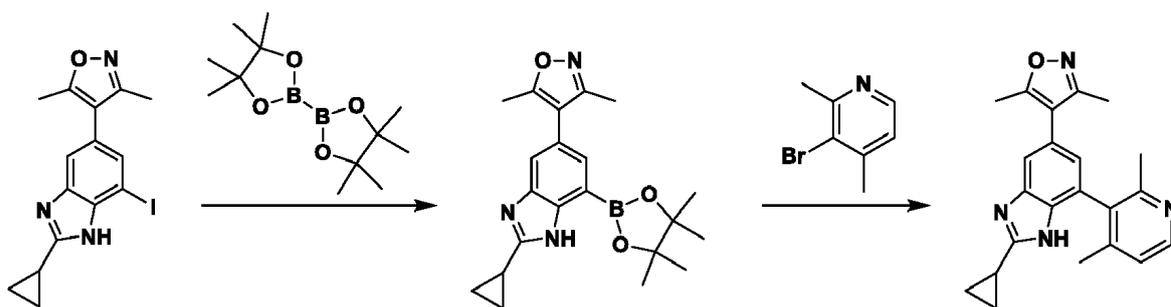
**Ejemplo 57**

40

4-(2-ciclopropil-7-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-57)

45

50



55

60

A un vial de 10 ml del proceso de Smith equipado con una barra de agitación, se añadió 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (758 mg, 2 mmol), (Ejemplo 8, Paso 4) bis(pinacolato)diboron (2.54 g, 10 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II) (146 mg, 0,2 mmol) y acetato de potasio (1,96 g, 20 mmol). Luego se añadió 1,4-dioxano, y el recipiente de reacción se tapó con un tabique de goma, y se evacuó y se rellenó con  $N_2$  tres veces. La mezcla de la reacción se calentó luego durante 18 horas a  $100^\circ C$ , seguido de 6 horas a  $110^\circ C$ . La mezcla de la reacción se diluyó luego con acetato de etilo (100 ml), se filtró, se lavó con agua (100 ml) seguido de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Esta mezcla se concentró luego hasta la sequedad para dar 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto.

$C_{15}H_{17}BN_3O_3$ . 298.1 ((M-Pinacol)+1).

65

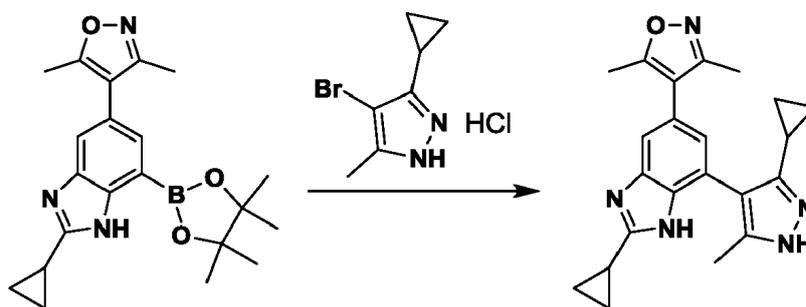
Se añadió 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto (280 mg de mezcla bruta,  $\sim 0,2$  mmol) del paso anterior a un vial de proceso de Smith de 0,5 a

2 ml equipado con una barra de agitación. Al recipiente de reacción se le añadió 3-bromo-2,4-dimetilpiridina (112 mg, 0,6 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (13,6 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de la reacción se calentó en un reactor de microondas durante 45 minutos a 135° C, luego la capa orgánica se retiró con una jeringuilla, se filtró y se inyectó directamente en cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo del 5% al 50% en agua con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (34 mg) como una sal de TFA.

$C_{22}H_{22}N_4O$ . 359.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H).

### Ejemplo 58

4-(2-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-58)

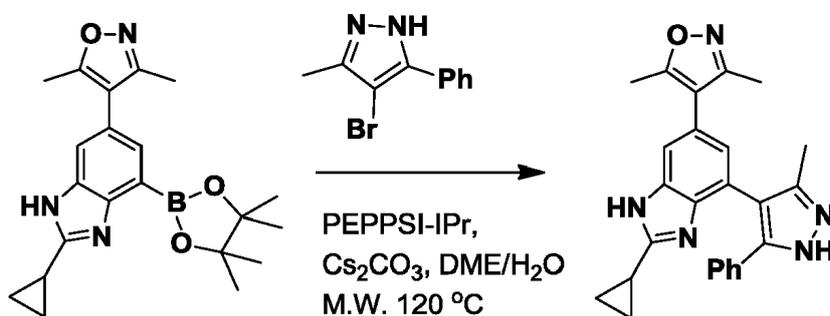


Se añadió 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto (729 mg de mezcla bruta, ~0,5 mmol) (Ejemplo 57) a un vial de proceso de Smith de 2 a 5 ml equipado con una barra de agitación. Al recipiente de reacción se le añadió clorhidrato de 4-bromo-3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol (355,5 mg, 1,5 mmol), carbonato de potasio (690 mg, 5 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (34 mg, 0,05 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de la reacción se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 135° C, luego la capa orgánica se retiró con una jeringuilla, se filtró y se inyectó directamente en cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo 5% a 50% en agua con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol como una sal de TFA.

$C_{22}H_{23}N_5O$ . 374.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.64 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.02 - 0.73 (m, 4H).

### Ejemplo 59

4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-59)



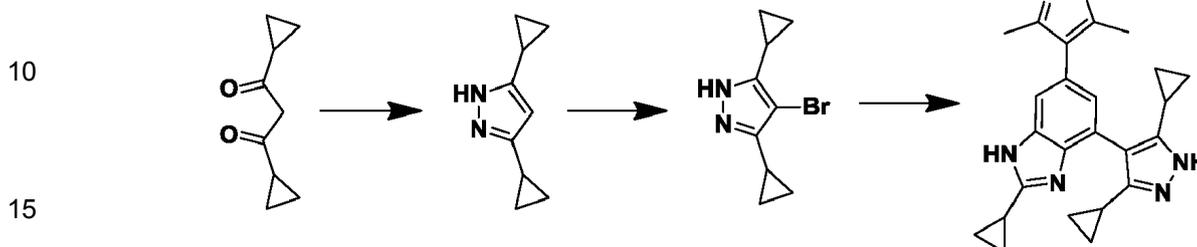
Se añadió 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto (74 mg, 0,05 mmol) (Ejemplo 57) y 4-bromo-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (36 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-IPr (4 mg, 0,005 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (72 mg, 0,2 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 120° C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de la reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa ( $CH_3CN/H_2O$  al 0-100%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{25}H_{23}N_5O$ . 410.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.26 (d,  $J = 1.2$

Hz, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 3.34 (s, 2H).

### Ejemplo 60

5 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-60)



#### Paso 1

20 Se agitó 1,3-diciclopropilpropano-1,3-diona (1,1 g, 7,23 mmol) a 0° C en EtOH (25 ml) y se añadió lentamente hidrazina (0,232 g, 7,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminaron los volátiles, el residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (hexanos acetato de etilo 0-100%) proporcionó 3,5-diciclopropil-1H-pirazol.

#### Paso 2

25 Se disolvió 3,5-diciclopropil-1H-pirazol (1,0 g, 6,79 mmol) en ácido acético (10 ml) y se hizo reaccionar con NBS (1,209 g, 6,79 mmol). Después de agitar durante 1 h, se eliminaron los volátiles, el residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (hexanos acetato de etilo 0-100%) proporcionó 4-bromo-3,5-diciclopropil-1H-pirazol.

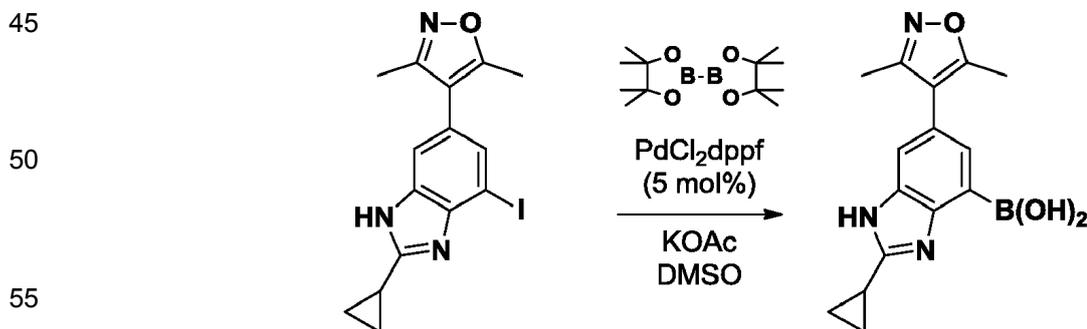
#### Paso 3

30 Se hizo reaccionar 4-bromo-3,5-diciclopropil-1H-pirazol bajo condiciones estándar de Suzuki con 4-(2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (ver Ejemplo 59) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.  $C_{24}H_{25}N_5O$ . 400.2 (M+1). 1H NMR (400 MHz, dmsO)  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 8H), 0.74 (m, 6H).

### Ejemplo 61

40 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona (1020-61)

#### Paso 1: Preparación de ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico

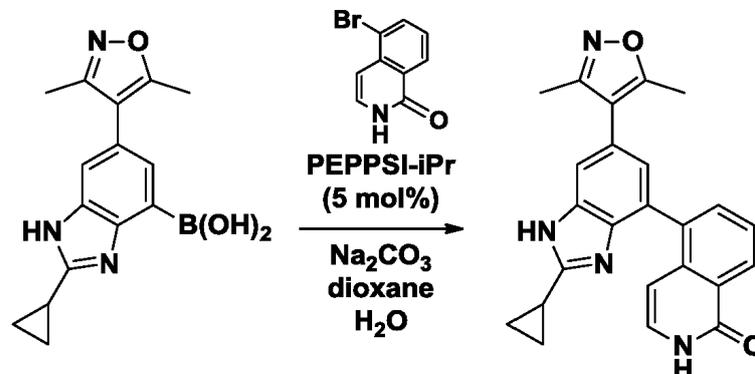


60 Se trató 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (300,0 mg, 0,791 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4) con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (301,3 mg, 1,1865 mmol, 1,5 equiv.), KOAc (232,9 mg, 2,373 mmol, 3,0 equiv.) en presencia de PdCl<sub>2</sub>dppf (28,9 mg, 0,03955 mmol, 0,05 equiv.) en DMSO (5 ml) a 170° C durante 30 min. en un baño de aceite. A la mezcla de la reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). El total se filtró a través de Celite (3 g) y luego se separó la capa orgánica del filtrado. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa (acetoniitrilo al 5-95%: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, en una columna Phenomenex Luna C18) para dar ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-

65

4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico.  
 $C_{15}H_{16}BN_3O_3$ : MS.  $m/z$  297.9 (M+1).

Paso 2: Preparación de 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona

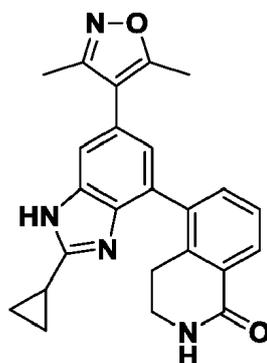


Se trató ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico (47,1 mg, 0,1585 mmol) con 5-bromoquinolin-2(1H)-ona (106,5 mg, 0,4755 mmol, 3,0 equiv.),  $2M-Na_2CO_3$  (ac.) (1 ml) en presencia de PEPPSI-iPr (5,3 mg, 0,007925 mmol, 0,05 equiv) en 1,4-dioxano (3 ml) a  $150^\circ C$  durante 10 min en reactor de microondas. A la mezcla de la reacción se le añadió agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). El total se filtró a través de Celite (3 g) y luego se separó la capa orgánica del filtrado. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-95%: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, en una columna Phenomenex Luna C18) y una cromatografía en gel de sílice (MeOH:  $CH_2Cl_2$  = 3:97~10:90) para dar 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

$C_{24}H_{20}N_4O_2$ . MS.  $m/z$  396.9 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (t,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.3, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.35 (d,  $J$  = 7.3, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 4H).

### Ejemplo 62

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1020-62)



Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

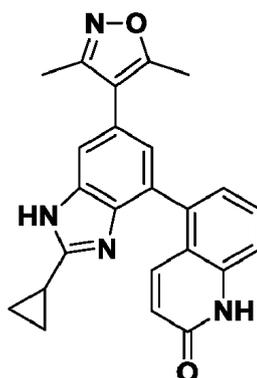
$C_{24}H_{22}N_4O_2$ . MS. 399.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.07 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 3.41 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.96 - 2.64 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (quin,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 1.20 - 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 4H).

### Ejemplo 63

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona (1020-63)

5

10



15

Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona de una manera similar a la de Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromoquinolin-2(1H)-ona.

20

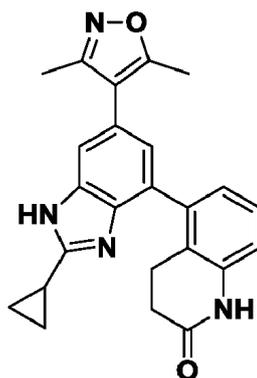
$C_{24}H_{20}N_4O_2$ . MS. 397.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.68 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H).

#### Ejemplo 64

25

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1020-64))

30



35

40

Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.

45

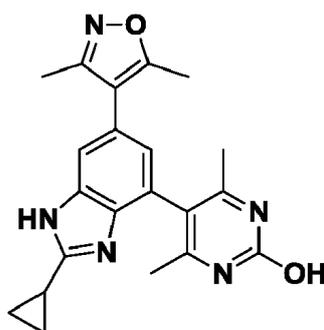
$C_{24}H_{22}N_4O_2$ . MS. 399.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.41 (br s, 1H), 7.29 (br t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 2.91 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (br m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H).

#### Ejemplo 65

50

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-ol (1020-65)

55



60

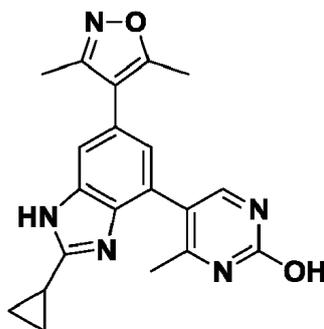
65

Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-ol de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-ol.

$C_{21}H_{21}N_5O_2$ . MS. 376.1 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 6H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H).

### Ejemplo 66

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpirimidin-2-ol (1020-66)

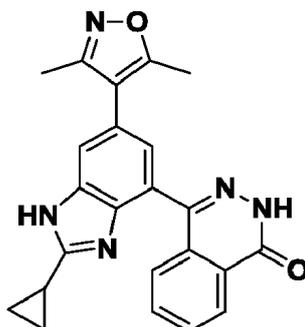


Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpirimidin-2-ol de una manera similar a la de Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ol.

$C_{20}H_{19}N_5O_2$ . MS. 362.1 (M+1).  $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.49 (quin,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H).

### Ejemplo 67

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona (1020-67)

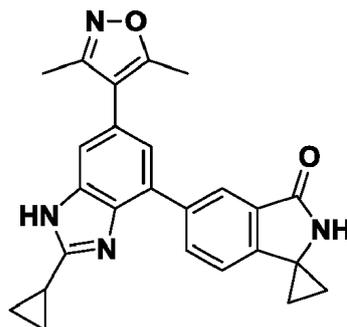


Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona de una manera similar a la de Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromoftalazin-1(2H)-ona.

$C_{23}H_{19}N_5O_2$ . MS. 398.1 (M+1).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ )  $\delta$  8.51 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 2H), 7.92 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.66 (d, 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H).

### Ejemplo 68

5'-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona (1020-68)



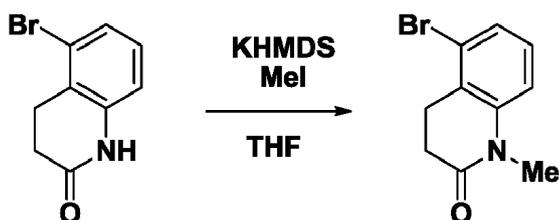
Se sintetizó 5'-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolina]-5'-il-trifluorometanosulfonato.

$C_{25}H_{22}N_4O_2$ . MS. 411.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.05 (br s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.16 (s, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 4H).

### Ejemplo 69

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1020-69)

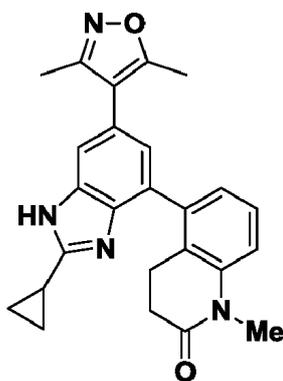
#### Paso 1



Se trató 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (300,0 mg, 1,327 mmol) con KHMDS (1,33 ml, 1,327 mmol, 1,0 equiv., solución 1M en THF) en THF (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a  $-78^\circ C$  durante 30 min. A la mezcla de la reacción se le añadió una solución de MeI (367,7 mg, 2,654 mmol, 2,0 equiv.) en THF (1 ml) a la misma temperatura. Y luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. A la mezcla de la reacción se le añadió agua (30 ml). El total se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (30 ml x 3). La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH: $CH_2Cl_2$  = 0:100 ~ 1:99) para dar 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.

$C_{10}H_{10}BrNO$ : MS.  $m/z$  240.0 (M-1), 242.0 (M+1).

#### Paso 2: Preparación de 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

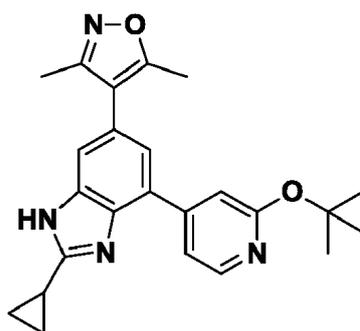


Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-2-*terc*-butoxipiridina.

$C_{25}H_{24}N_4O_2$ . MS.  $m/z$  413.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.72 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.55 (br t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H).

### Ejemplo 70

4-(4-(2-*terc*-butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-70)

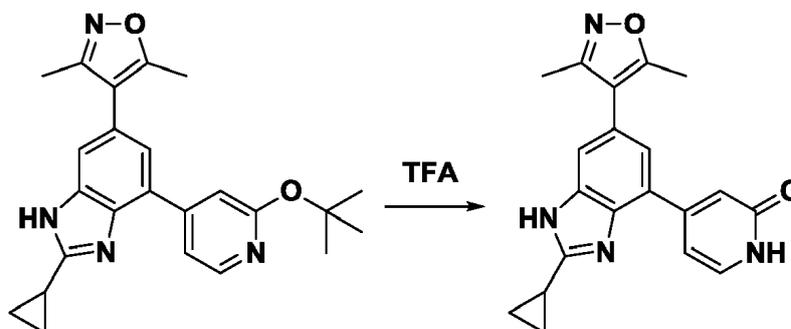


Se sintetizó 4-(4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-2-*tert*-butoxipiridina.

$C_{24}H_{26}N_4O_2$ . MS. 403.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.21 (br s, 1H), 7.50 - 7.30 (br m, 2H), 7.30 - 7.10 (br m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.22 (quin,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H).

### Ejemplo 71

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-2-ol (1020-71)



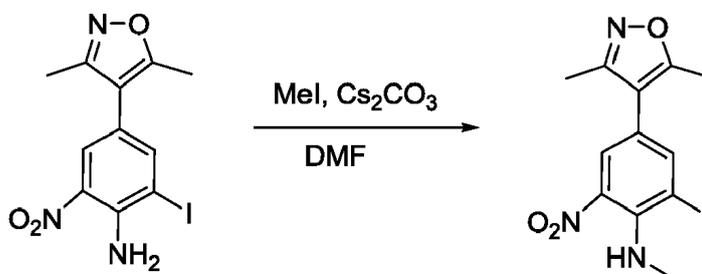
Se disolvió 4-(4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (10,1 mg, 0,0251 mmol) en TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida para dar 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-2-ol.

$C_{20}H_{18}N_4O_2$ . MS.  $m/z$  347.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0H), 7.55 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 6.8, 1.7$  Hz, 1H), 2.49 - 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H).

### Ejemplo 72

*N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-*N*-metilciclopropanocarboxamida (1020-72)

Paso 1: Preparación de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-*N*-metil-6-nitroanilina

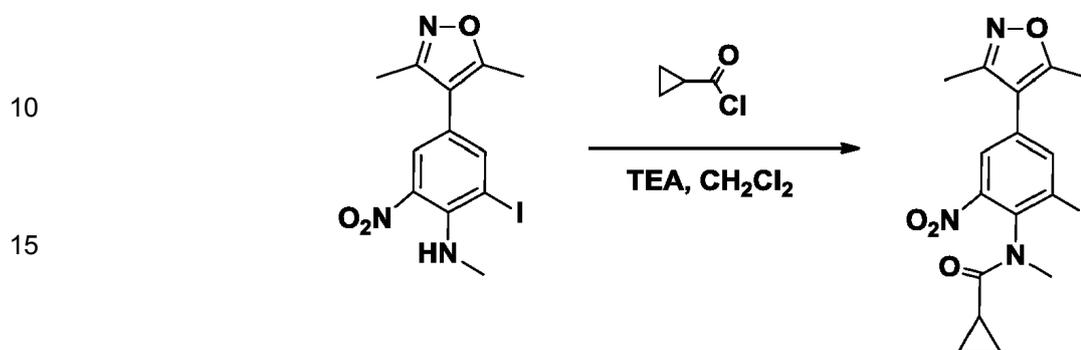


En un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (1000 mg, 2,78 mmol, 1 equiv.) (ver Ejemplo 8, Paso 2) se añadió DMF (15 ml, 0,2 M) antes de añadir carbonato de cesio (1,4 g, 4,17 mmol, 1,5 equiv.) e yodometano (260  $\mu$ l, 4,17 mmol, 1,5 equiv.). Después de una hora, la reacción se inactivó con agua y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 4-(3,5-

dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina.

LCMS (m/z+1) 373.85.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.40 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 14.2 Hz, 3H).

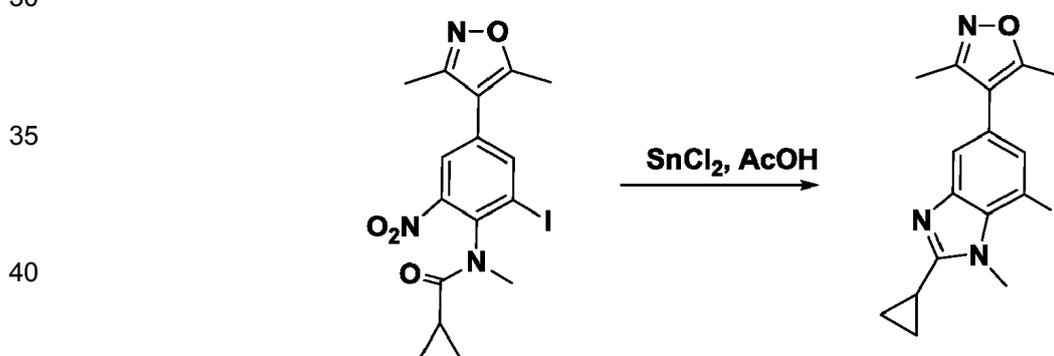
5 Paso 2: Preparación de N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida



25 A un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina (300 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.) se le añadió dicloruro de metileno (8 ml, 0,1 M) y TEA (335  $\mu\text{l}$ , 2,42 mmol, 3 equiv.). A 0° C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (110  $\mu\text{l}$ , 1,21 mmol, 1,5 equiv.). Después de una hora, la reacción se completó. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. El producto se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida.

30 LCMS (m/z +1) 442.06

30 Paso 3: Preparación de 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol



50 En un vial de microondas que contenía N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida (110 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) se añadió AcOH (5 ml, 0,25 M) y cloruro de estaño (II) (86 mg, 0,45 mmol, 2 equiv.). La reacción se calentó durante 90 minutos a 120°C. La reacción se agitó luego en una solución de NaOH 2N durante 20 minutos antes de repartirla entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

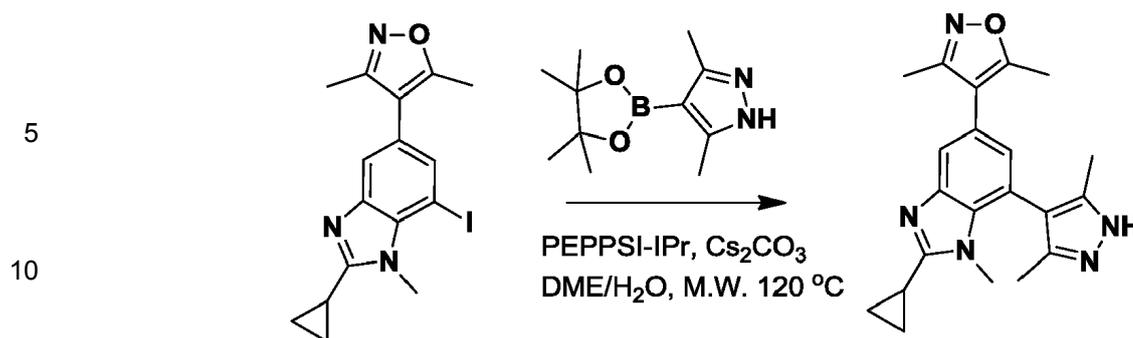
55 LCMS (m/z +1) 394.05.

55 Paso 4: Preparación de 4-(2-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol

60

65

70

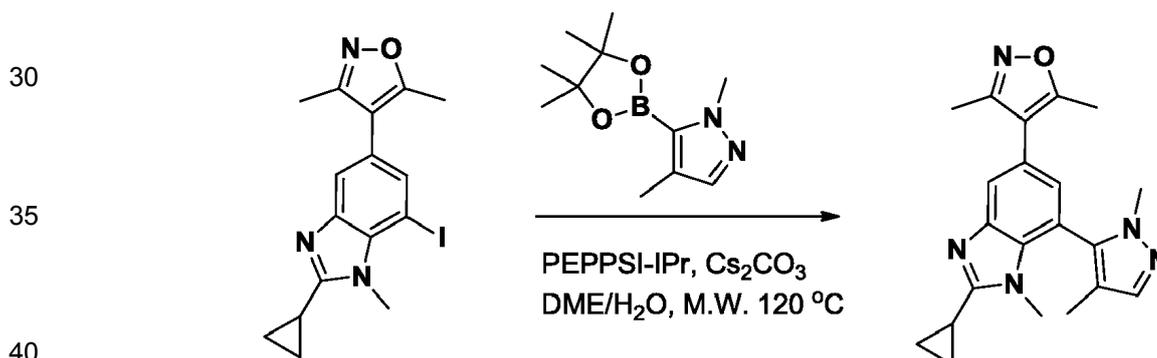


15 A un vial de microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (4 mg, 0,01 mmol, 1 equiv.) se le añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6 mg, 0,025 mmol, 2,5 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 mg, 0,04 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-iPr (0,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120° C. Después de 1 hora, la reacción se completó. La reacción se concentró al vacío y luego la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20 LCMS (m/z +1) 362.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.37 (s, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H).

### Ejemplo 73

25 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-73)



45 A un vial de microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) se añadió 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (31 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-iPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120° C. Después de 1 hora, la reacción estaba completa. La reacción se concentró al vacío y luego la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

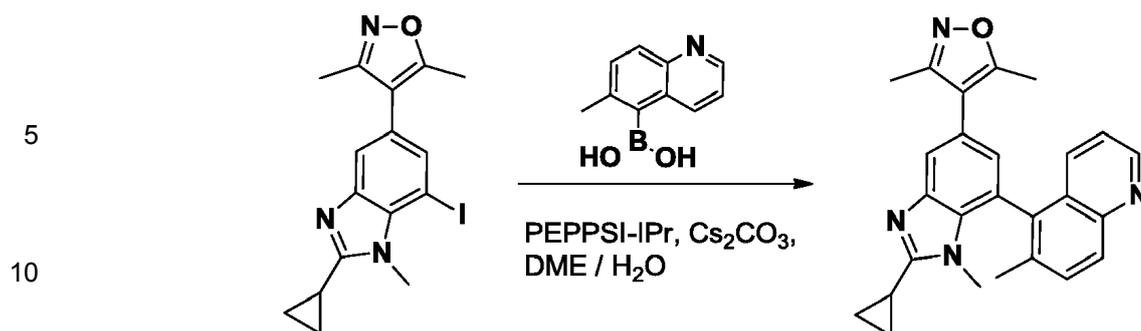
50 LCMS (m/z+1) 362.24. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.20 - 1.04 (m, 4H).

### Ejemplo 74

55 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-74)

60

65



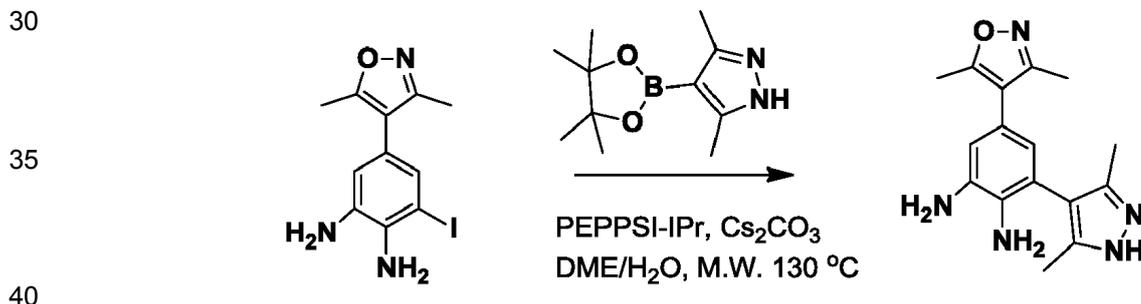
15 A un vial de microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) se añadió ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (26 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120° C. Después de 1 hora, la reacción estaba completa. La reacción se concentró al vacío y la purificación se llevó a cabo luego mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20 LCMS (m/z +1) 409.52. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.73 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (d, J = 9.3 Hz, 6H), 1.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.07 - 0.93 (m, 4H).

### Ejemplo 75

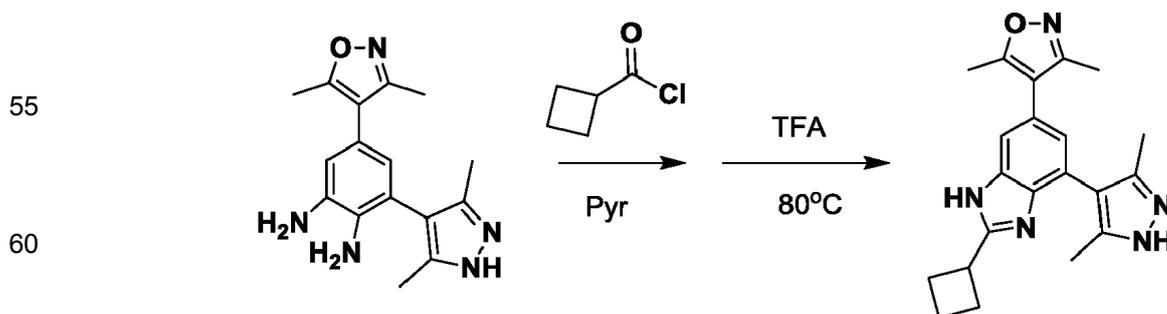
25 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-75)

Paso 1: Preparación de 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina



45 Se añadió éster pinacol de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico, (1,35 g, 6,08 mmol) a una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (500 mg, 1,52 mmol) en 1,2-dimetoxi etano y agua (8/4 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (2,5 g, 7,6 mmol) y PEPPSI-IPr (103 mg, 0,15 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 130° C durante 60 minutos antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O. 298.4 (M+1).

50 Paso 2: Preparación de 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



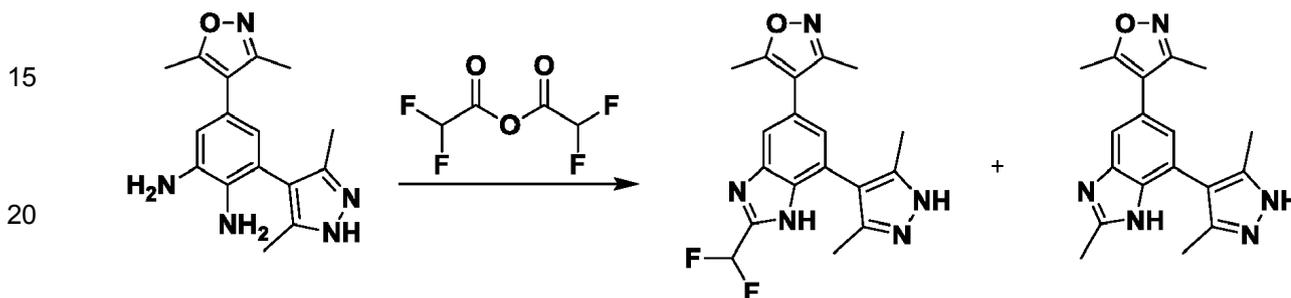
65 Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (50 mg, 0,17 mmol) en piridina (1 ml). A la solución se le añadió cloruro de ciclobutilcarbonilo (20 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h antes de que el solvente se evaporara al vacío y se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

5 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O. 362.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.33(s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 2H).

### Ejemplos 76 y 77

10 4-(2-(difluorometil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-76); y 4-(7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-77)



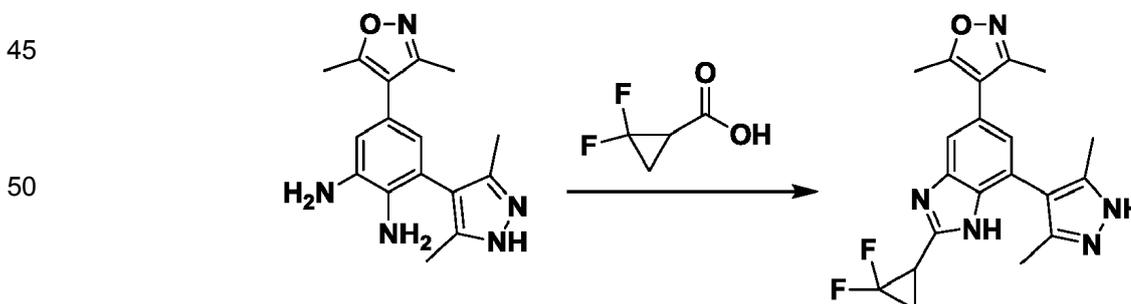
25 A un matraz de fondo redondo agitado se le añadió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (52,5 mg, 0,18 mmol) (ver Ejemplo 75, Paso 1) y cloruro de metileno (1 ml). A esta solución se le añadió anhídrido difluoroacético (25 µl, 0,198 mmol). Esta solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir 5 ml de TFA. La solución resultante se sometió a reflujo durante 18 horas, luego se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol y se inyectó en cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, acetonitrilo en gradiente del 5% al 50% en agua con TFA al 0,1%) para obtener dos productos:

35 4-(2-(difluorometil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O. 358.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 53.4, 0.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 6H), 2.32 (s, 3H).

4-(7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O. 322.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

### Ejemplo 78

4-(2-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-78)



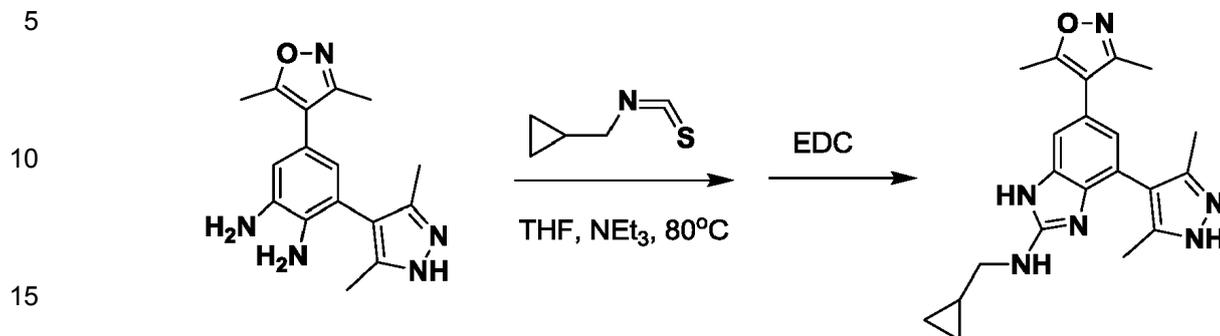
55 A una solución agitada de 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (52,5 mg, 0,18 mmol) (ver Ejemplo 75, Paso 1) en DMF (1 ml) se añadió ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (24,2 mg, 0,198 mmol), DIPEA (157 µl, 0,9 mmol) y HATU (150 mg, 0,396 mmol). Esta solución se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se añadieron 2 ml de TFA y la solución se calentó a 80° C durante 18 horas. La solución resultante se concentró al vacío, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini C18, acetonitrilo en gradiente del 5% al 50% en agua con TFA al 0,1%) para dar 4-(2-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

60 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O. 384.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

65

**Ejemplo 79**

*N*-(ciclopropilmetil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-79)



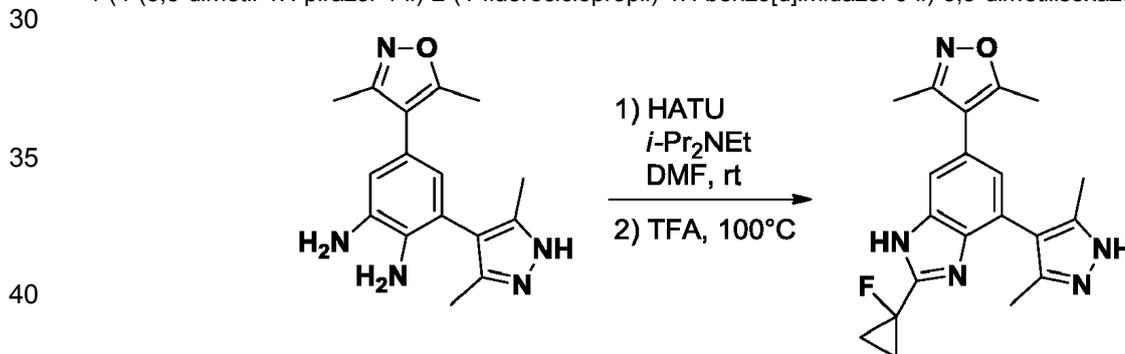
20

25

Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (20 mg, 0,07 mmol) (Ejemplo 75, Paso 1) en THF (1 ml). A la solución se le añadió ciclopropilmetil isotiocianato (9 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (93  $\mu$ l). La reacción se calentó a 80° C durante 3 h antes de que se añadiera cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (30 mg, 0,16 mmol) y se calentó a 80° C durante 4 h. Luego el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar *N*-(ciclopropilmetil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O. 377.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.30-0.27 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H).

**Ejemplo 80**

4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-fluorociclopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-80)



45

50

Se trató 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (20,0 mg, 0,0673 mmol) (ver Ejemplo 75, Paso 1) con ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (7,0 mg, 0,0673 mmol, 1,0 equiv.), HATU (30,7 mg, 0,0808 mmol, 1,2 equiv) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,3 ml) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de la reacción se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla se calentó a 100° C durante 15 min. Después de eliminar el TFA a presión reducida, la mezcla de la reacción se inactivó con salmuera (30 ml). El total se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc: MeOH = 100:0 a 90:10).

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O. 366.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.47 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H).

**Ejemplo 81**

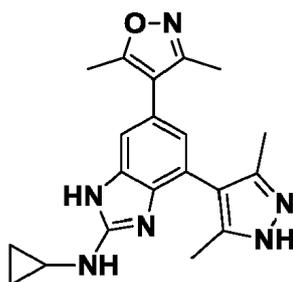
*N*-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-81)

60

65

5

10



15

Se preparó *N*-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina de una manera similar a la del Ejemplo 79, sustituyendo el isotiocianatociclopropano por ciclopropilmetil isotiocianato.

$C_{20}H_{22}N_6O$ . 363.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H).

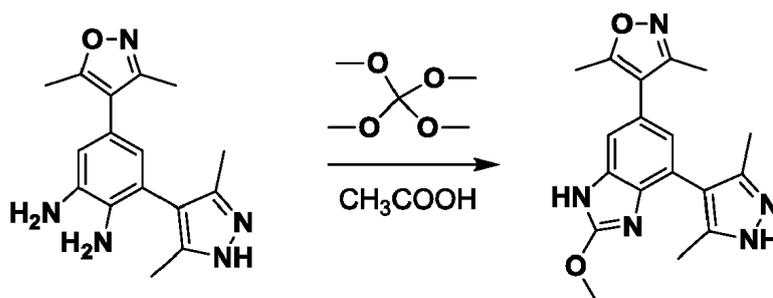
20

### Ejemplo 82

4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-82)

25

30



35

Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (60 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (2 ml). A la solución se le añadió orto carbonato de tetrametilo (55 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de que el solvente se evaporase al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa ( $CH_3CN/H_2O$  al 0-100%) para proporcionar 4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (8 mg, 12%).

40

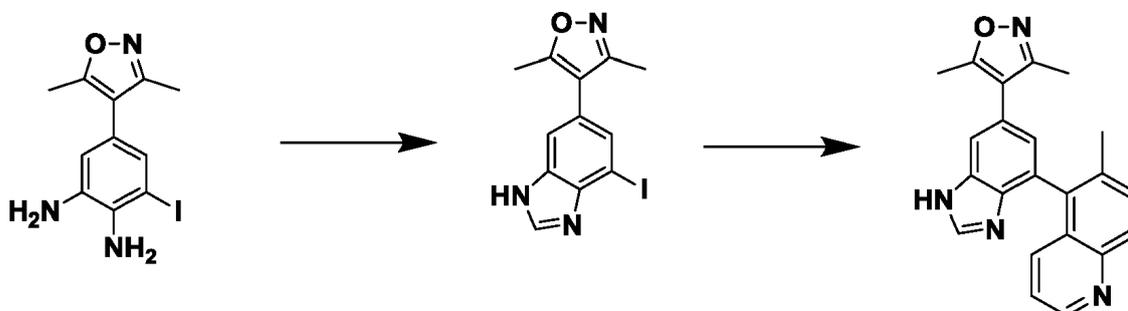
$C_{18}H_{19}N_5O_2$ . 338.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

45

3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-83)

50

55



60

#### Paso 1

Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (1,39 g) en ácido fórmico y se calentó a reflujo durante 15 min. Los compuestos volátiles se eliminaron, el residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (hexanos acetato de etilo 0-100%) proporcionó 4-(4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

65

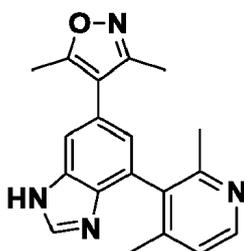
Paso 2

Se hizo reaccionar 4-(4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoaxazol (0,1 g, 0,3 mmol) con ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (0,275 g, 1,47 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (0,02 g, 0,03 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,3 g, 0,9 mmol) en dioxano/agua (4/2 ml, desgasificado con argón) a 130° C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La capa acuosa se descartó, los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-100%, H<sub>2</sub>O-MeCN, HCl al 0,1%) para proporcionar 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolina)-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. 355.1 (M+1). 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.41 (s, 1H), 9.07 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (d, J = 3.0 Hz, 6H).

**Ejemplo 84**

4-(4-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoaxazol (1020-84)

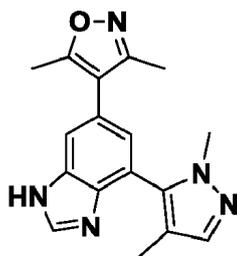


El compuesto (1020-84) se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2, usando ácido (2,4-dimetilpiridin-3-il) borónico.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. 319.2.1 (M+1). 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.43 (s, 1H), 9.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 (d, J = 3.0 Hz, 6H).

**Ejemplo 85**

4-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoaxazol (1020-85)

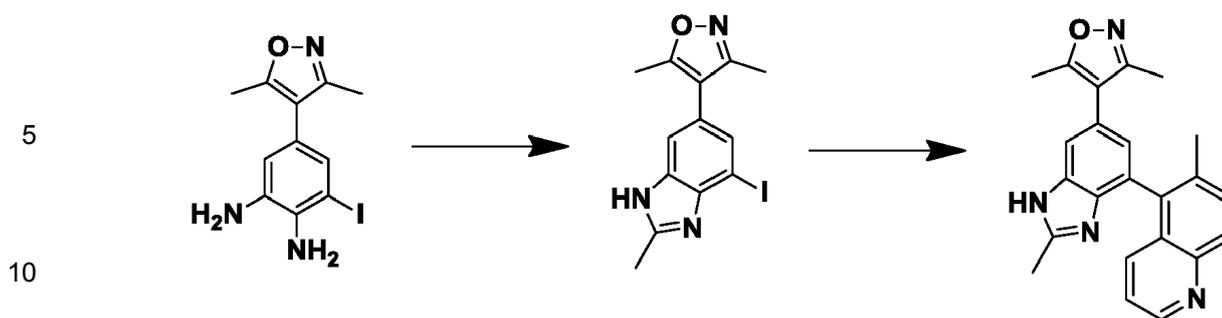


El compuesto (1020-85) se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2, usando éster pinacol de ácido (1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O. 308.1 (M+1) 1H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.09 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

**Ejemplo 86**

3,5-dimetil-4-(2-metil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-86)

Paso 1

15 Se formó 4-(4-yodo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1,43 g, >95%) usando ácido acético en el Ejemplo 83, Paso 1, y sometiendo a reflujo durante 12 h.

Paso 2

20 El producto del Paso 1 se usó en el mismo procedimiento que el del Ejemplo 83, Paso 2 para proporcionar 3,5-dimetil-4-(2-metil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

$C_{23}H_{20}N_4O$ . 368.8. (M+1)  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3cn$ )  $\delta$  9.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

25

**Ejemplo 87**

4-(4-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-87)

30



40

El compuesto (1020-87) se preparó siguiendo el Ejemplo 86, Paso 1, para elaborar el compuesto intermedio y usar ese compuesto de una manera similar a la del Ejemplo 84 para preparar el producto final.

$C_{20}H_{20}N_4O$ . 332.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3cn$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

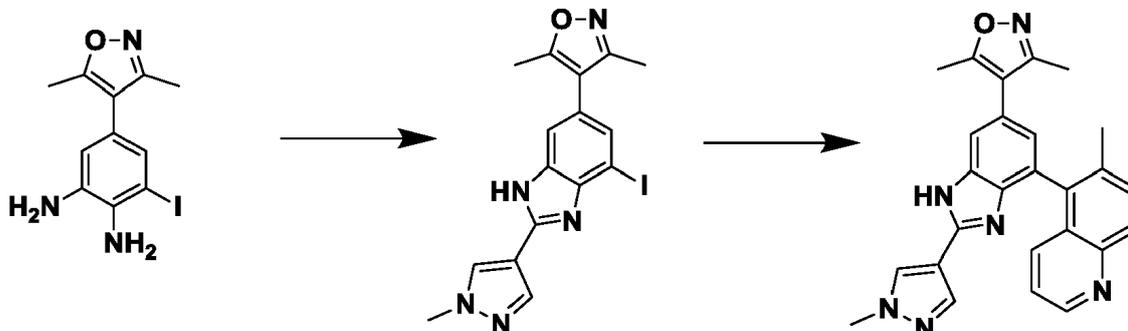
45

**Ejemplo 88**

3,5-dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-88)

50

55



60

Paso 1

65 Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (0,1 g, 0,336 mmol) en ácido acético (4 ml)

y se agitó a temperatura ambiente con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,048 g, 0,336 mmol) durante 24 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-100%, H<sub>2</sub>O-MeCN, HCl al 0,1%) para proporcionar 4-(4-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

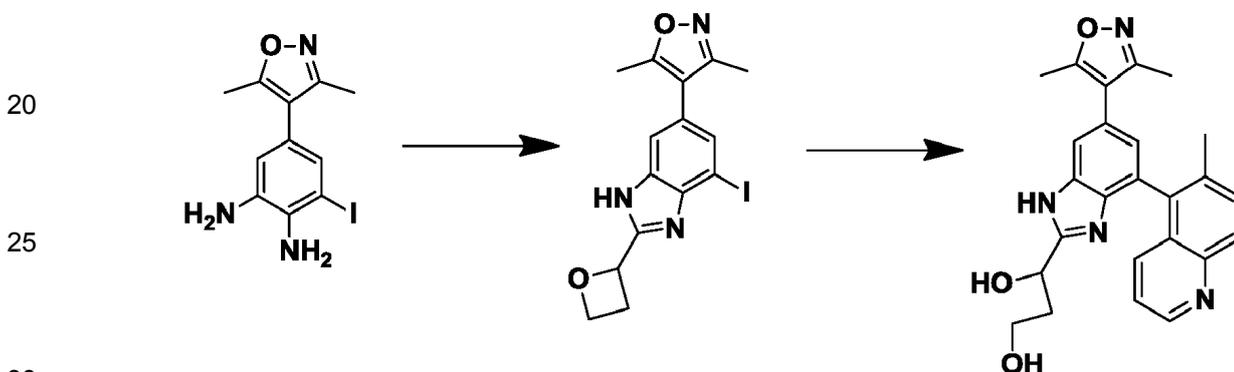
## 5 Paso 2

El compuesto (1020-88) se preparó usando el producto del Paso 1 y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico de una manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2.

10 C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. 435.21 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.47 (s, 17H), 2.47 (s, J = 12.2 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

## Ejemplo 89

15 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-1,3-diol (1020-89)



## Paso 1

35 Se disolvieron ácido 2-oxetano carboxílico (0,77 g, 2,36 mmol) y CDI (0,858 g, 3,45 mmol) en MeCN (4 ml) y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (0,77 g, 2,36 mmol) en MeCN (4 ml) a la solución agitada durante 4 días a temperatura ambiente y 1 día a 70° C. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-100%, H<sub>2</sub>O-MeCN, HCl al 0,1%) para proporcionar 4-(4-yodo-2-(oxetan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

## Paso 2

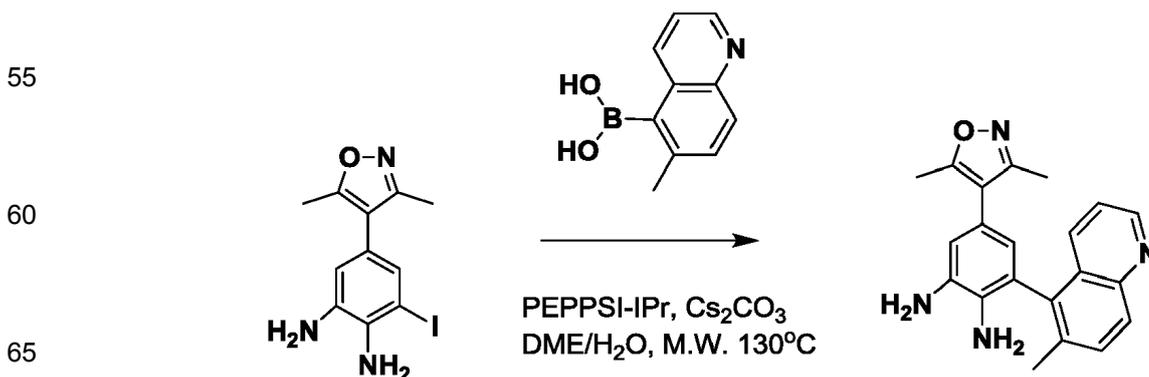
40 Se usó el método descrito en el Ejemplo 83, Paso 2, usando el producto del Paso 1 y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico para producir el compuesto (1020-89).

45 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. 429.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 3H), 2.23 (s, 3H).

## Ejemplo 90

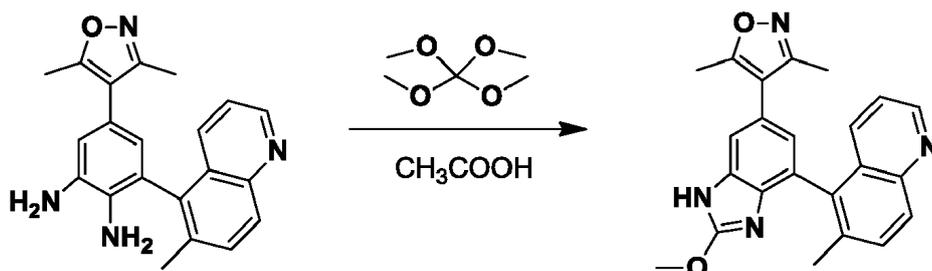
50 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina (1020-90)

Paso 1: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina



Se añadió ácido (6-metil-5-quinolinil)borónico (0,91 g, 4,8 mmol) a una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (1g, 3 mmol) en 1,2-dimetoxi etano y agua (10/5 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (2,9 g, 9 mmol) y PEPPSI-IPr (200 mg, 0,3 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 130° C durante 120 minutos antes de que el solvente se evaporara al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. 345.18 (M+1).

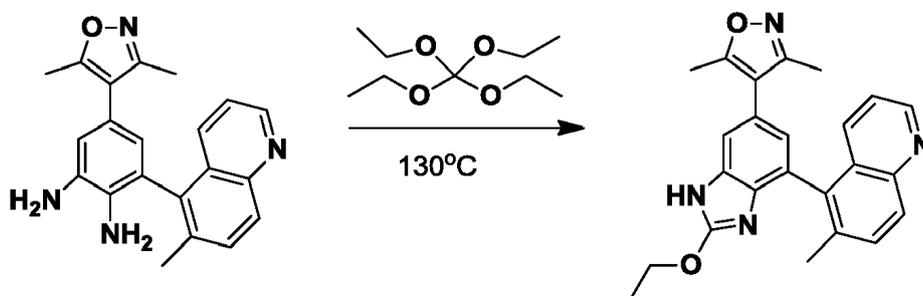
Paso 2: Preparación de 4-(2-metoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina (60 mg) en ácido acético (1 ml) y a la solución se le añadió ortocarbonato de tetrametilo (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó luego al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-metoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 385.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.09 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

### Ejemplo 91

4-(2-etoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-91)



Se añadió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina (100 mg) a ortocarbonato de tetraetilo (1,2 ml). La reacción se agitó a 130° C durante la noche. Después, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-etoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 399.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.77 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.46 (bs, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

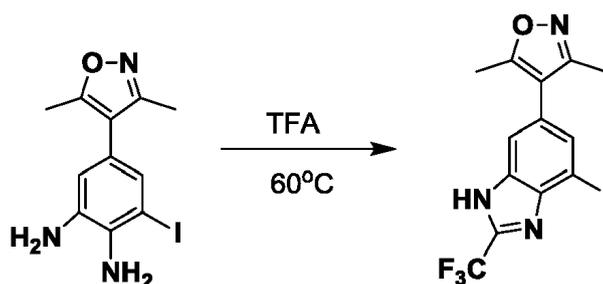
### Ejemplo 92

3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-92)

Paso 1

5

10



15

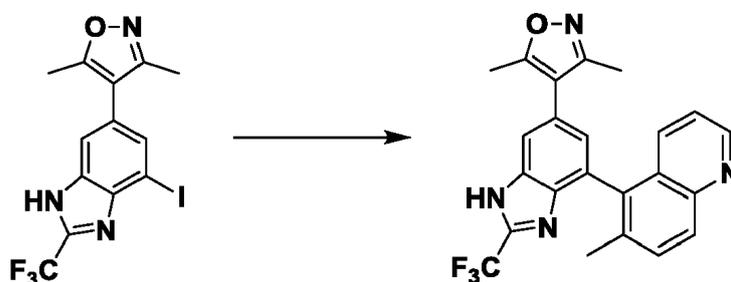
Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (500 mg) en TFA (5 ml). La reacción se agitó a 60° C durante la noche antes de que se evaporase el solvente. El residuo se usó como material bruto 4-(4-yodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.  $C_{13}H_9F_3IN_3O$ . 408.1 (M+1).

### Paso 2

20

25

30



35

40

Se añadió ácido (6-metil-5-quinolinil)borónico (90 mg, 0,48 mmol) a una solución de 4-(4-yodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50 mg, 0,12 mmol) en 1,2-dimetoxi etano y agua (2/1 ml). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmol) y PEPPSI-IPr (8 mg, 0,012 mmol). La reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 130° C durante 120 minutos antes de que el solvente se evaporara al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa ( $CH_3CN/H_2O$  al 0-100%) para proporcionar 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

$C_{23}H_{17}F_3N_4O$ . 423.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Los compuestos (1020-93), (1020-94) y (1020-95) se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 92, sustituyendo el éster de boronato o ácido borónico comercial apropiado por ácido (6-metil-5-quinolinilo)borónico:

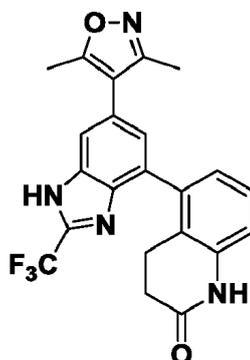
### 45 Ejemplo 93

5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1020-93)

50

55

60

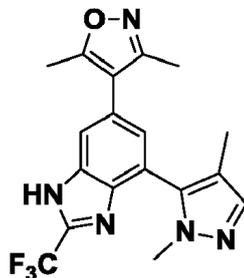


65

$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$ . 427.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

**Ejemplo 94**

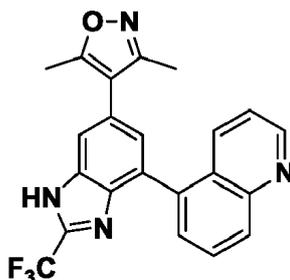
4-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-94)



$C_{18}H_{16}F_3N_5O$ . 376.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

**Ejemplo 95**

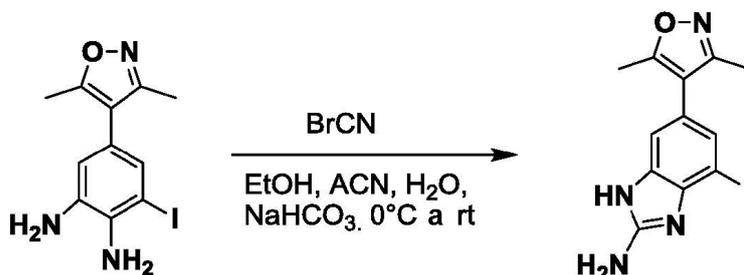
3,5-dimetil-4-(4-(quinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-95)



$C_{22}H_{15}F_3N_4O$ . 409.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.03 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

**Ejemplo 96**

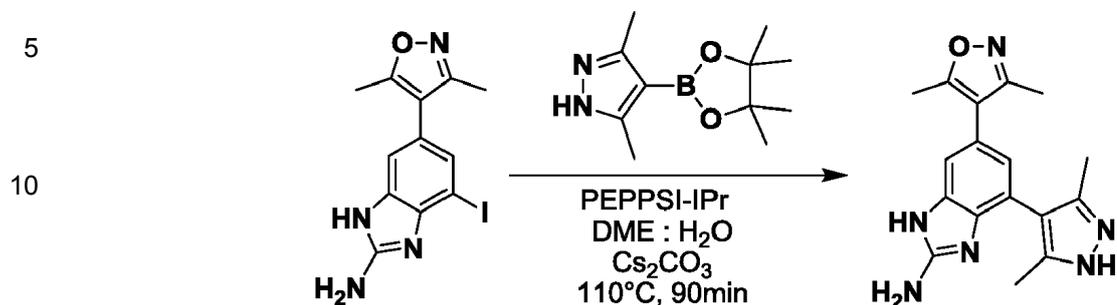
4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-96)

Paso 1: Preparación de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (1,5 g, 4,6 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). A esta solución se le añadió luego agua (10 ml) seguido de bicarbonato de sodio sólido (0,77 g, 9,2 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a 0° C antes de añadir bromuro de cianógeno (0,97 g, 9,2 mmol). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los solventes de reacción del día siguiente se eliminaron y se añadió etanol (100 ml). La suspensión se sometió a sonicación y luego los sólidos se filtraron. La solución se secó y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice ( $r_f = 0,5$  en metanol al 10% en diclorometano), proporcionando 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido marrón.

$C_{12}H_{11}IN_4O$ . 355.0 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

## Paso 2



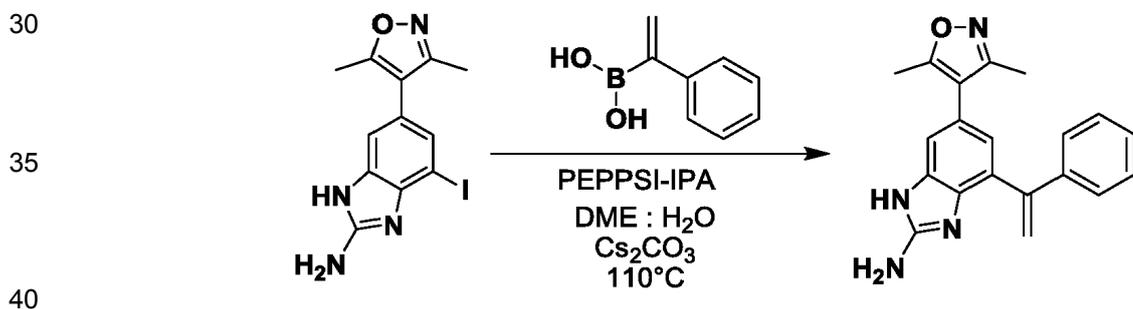
20

Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (150 mg, 0,425 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (170 mg, 0,765 mmol), carbonato de cesio (415 mg, 1,28 mmol) y PEPPSI-IPr™ (30 mg, 0,043 mmol) en 12 ml de DME:H<sub>2</sub>O (2:1) se calentó por microondas en un recipiente sellado a 110° C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,5 en metanol al 25% en diclorometano) proporcionó 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido blanquecino. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O. 323.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.09 (br, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 6H).

25

## Ejemplo 97

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-97)



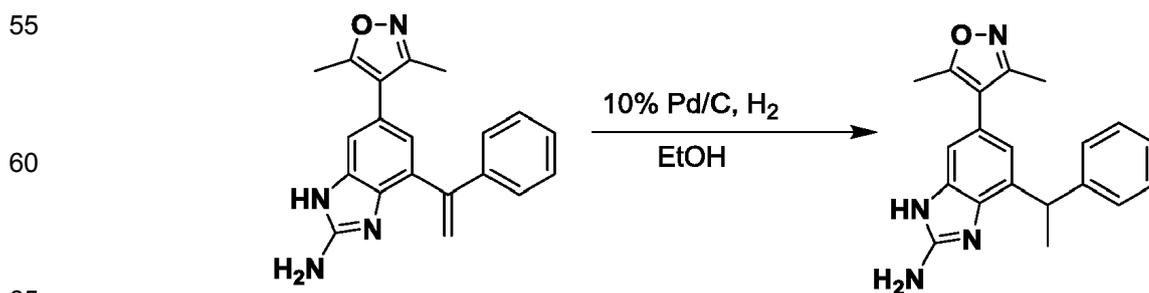
45

Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (100 mg, 0,265 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (59 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PEPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 ml de DME:H<sub>2</sub>O (2:1) se calentó por microondas en un recipiente sellado a 110° C durante 90 minutos. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,5 en metanol al 20% en diclorometano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido blanquecino. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. 331.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 7.36-7.31 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

50

## Ejemplo 98

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-98)



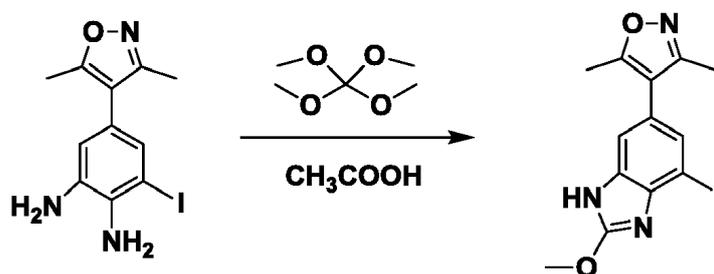
Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (40 mg, 0,121 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (10 mg) en 5 ml de etanol se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se filtró luego y los solventes se evaporaron. La purificación en gel de sílice (rf = 0,5 en metanol al 20% en diclorometano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-feniletíl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido pálido.

$C_{20}H_{20}N_4O$ . 333.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOD)  $\delta$  7.31-7.23 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.56 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.67 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

### 10 Ejemplo 99

4-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-99)

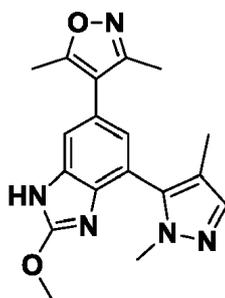
15 Paso 1: 4-(4-yodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



30 Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (100 mg) en ácido acético (2 ml) y la solución se añadió a ortocarbonato de tetrametilo (0,08 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó luego al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano al 0-60%) para proporcionar 4-(4-yodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{13}H_{12}IN_3O_2$ . 370.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

35 Paso 2



50 Se sintetizó 4-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(4-yodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol con éster pinacol de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 75, Paso 1.

$C_{18}H_{19}N_5O_2$ . 338.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.32-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

### 55 Ejemplo 100

*N*-(ciclopropilmetil)-4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-100)

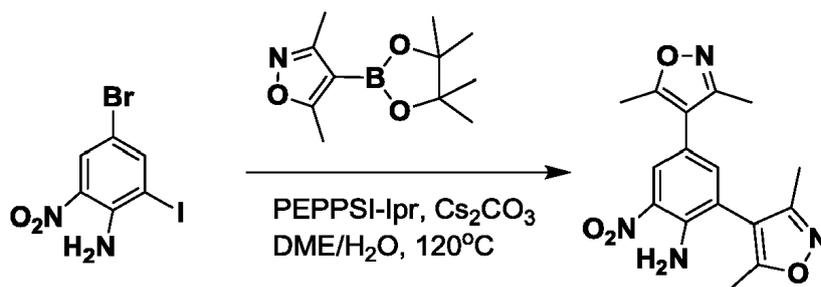
60 Paso 1: Preparación de 2,4-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-nitroanilina

60

65

5

10



15

20

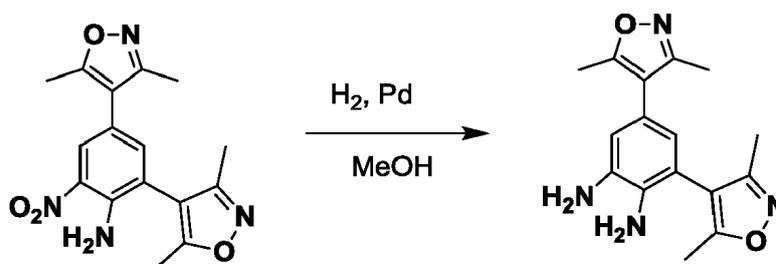
Se añadió 4-bromo-2-yodo-6-nitroanilina (150 mg, 0,44 mmol) y éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (390 g, 1,75 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (30 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,86 g, 2,64 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 120° C en un reactor de microondas durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó luego con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml, 2 veces). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó con cromatografía en columna combi-flash (el producto salió al 25% de MeOH/DCM) para proporcionar 2,4-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-nitroanilina.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 329.2 (M+1).

#### Paso 2: Preparación de 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina

25

30



35

40

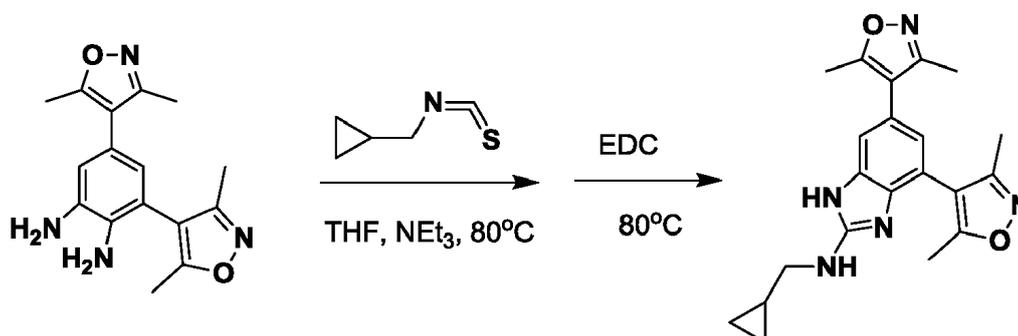
Se añadió 2,4-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-nitroanilina (0,1 g, 0,3 mmol) a MeOH (5 ml), a la solución se añadió Pd (10% sobre carbono, 100 mg). Luego el matraz se cargó con un balón de H<sub>2</sub>. La reacción se completó en 2 h. La mezcla de la reacción se filtró, el solvente se evaporó. Luego se purificó el residuo con HPLC Prep (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 299.1 (M+1).

#### Paso 3: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina

45

50



55

60

Se disolvió 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (27 mg, 0,07 mmol) en THF (1 ml). A la solución se le añadió ciclopropilmetil isotiocianato (12 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (130 ul). La reacción se calentó a 80° C durante 3 h antes de que se añadiera cloruro de hidrógeno de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 80° C durante 4 h. Después, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó con HPLC Prep (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar el compuesto (1020-106).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 378.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.32-0.27 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 2H).

65 **Ejemplo 101**

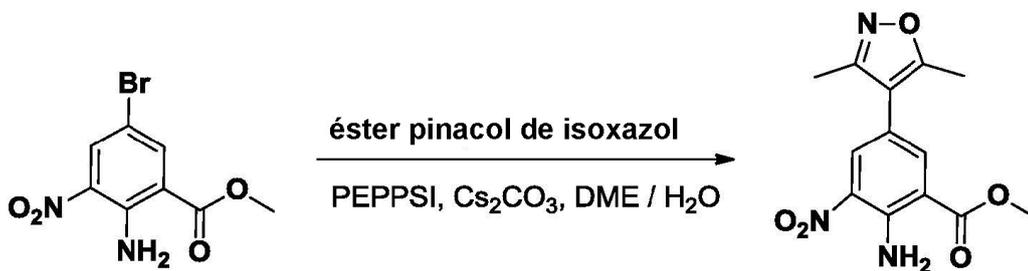
2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (1020-101)

Paso 1

5

10

15



20

25

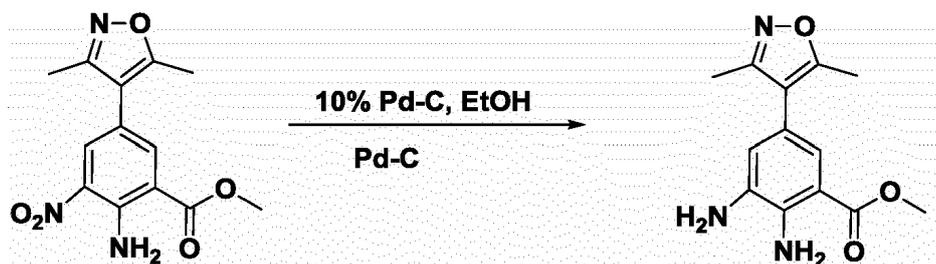
A un matraz que contenía 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 14,5 mmol, 1 equiv.) se añadió éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (4866 mg, 21.8 mmol, 1,5 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,2 g, 43,6 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (495 mg, 0,72 mmol, 0,05 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (70 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 105°C. Después de 3 h, la reacción estaba completa. Después de enfriarse, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. Se obtuvo un sólido amarillo mostaza como 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo.

LCMS (m/z+1) 291.96. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.34 (s, 2H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Paso 2

30

35



40

45

A un matraz que contenía 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo (1,55 g, 5,32 mmol, 1 equiv.) se añadió Pd-C al 10% (600 mg) y EtOH (40 ml) y se agitó bajo hidrógeno. Después de 2 h, la reacción parece completada. La reacción se desgasificó y la reacción se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo. Se usó en el Paso 3 sin purificación adicional.

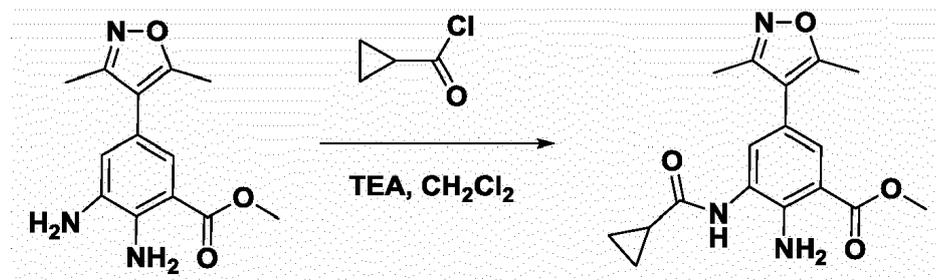
LCMS (m/z+1) 262.03. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO) δ 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Paso 3

50

55

60

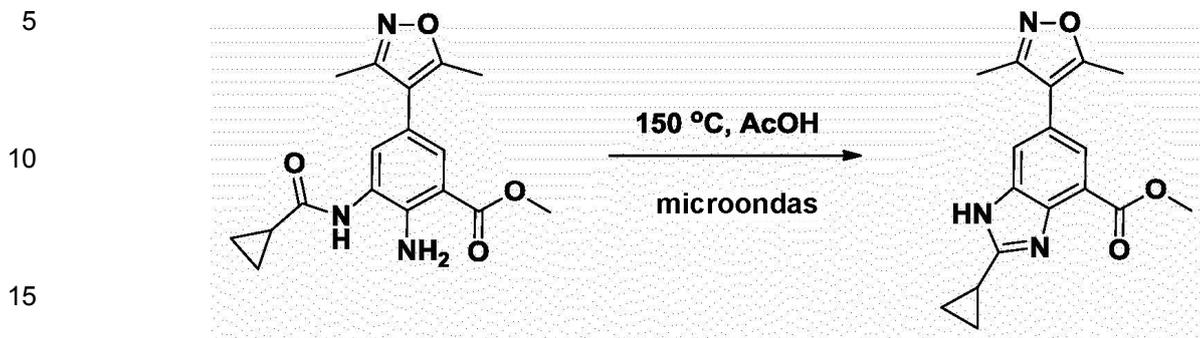


65

A un matraz que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (750 mg, 2,9 mmol, 1 equiv.) se añadió THF (30 ml, 0,1 M) y TEA (1,2 ml, 8,6 mmol, 3 equiv.). A 0° C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (315 µl, 3,4 mmol, 1,1 equiv.). Después de una hora, la reacción estaba completa. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secarse con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad y se usó en la siguiente reacción como 2-amino-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-

dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo bruto.

#### Paso 4

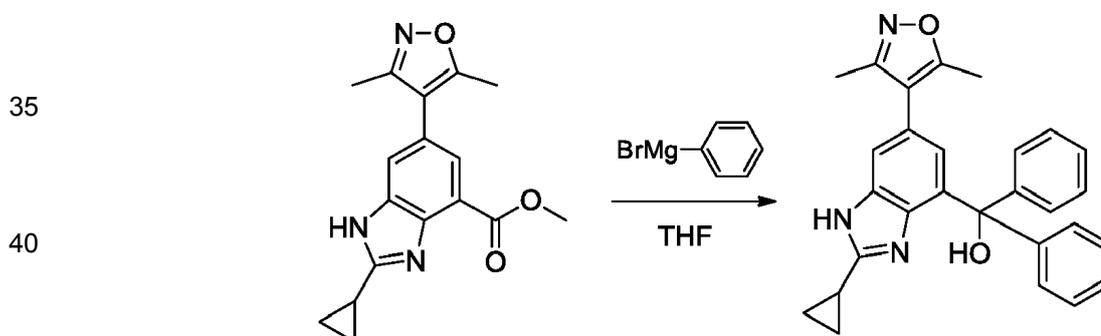


20 En un vial de microondas se colocó 2-amino-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo. Se añadió ácido acético (10 ml) y se calentó en el microondas a 150° C durante a 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad y se usó en la siguiente reacción como bruto. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice con hexano-EtOAc, dando como resultado un polvo marrón claro.

25 LCMS (m/z+1) 312.04. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dmsO) δ 12.47 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 5H).

#### Ejemplo 102

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)difenilmetanol (1020-102)



45 Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 101, Paso 4) con PhMgBr (solución de MeTHF 2,9 M, Aldrich, 1,24 ml, 3,531 mmol, 11 equiv.) en THF (3 ml) a 0° C a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de la reacción se inactivó con salmuera (30 ml). El total se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1).

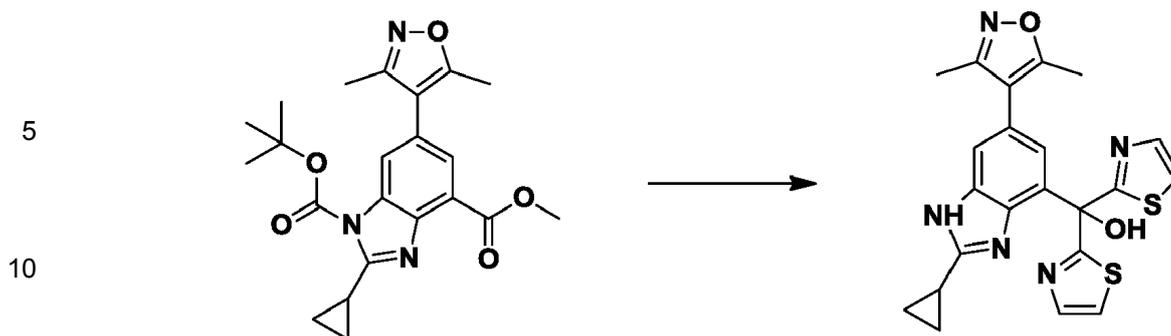
50 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. 436.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.40-7.24 (m, 12H), 2.60 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.14-1.06 (m, 4H).

#### Ejemplo 103

55 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiazol-2-il)metanol (1020-103)

60

65



15 Se disolvió tiazol (62 mg, 0,73 mmol) en 5 ml de THF, luego el matraz de reacción se puso en un baño de hielo seco-acetona a una temperatura inferior a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a la solución transparente se añadió nBuLi (0,29 ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, luego a la mezcla de la reacción se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metil en 2 ml de THF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua, el solvente se evaporó, el residuo se purificó con HPLC preparativa con un modificador de TFA al 0,1% para proporcionar 10 mg de producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiazol-2-il)metanol.

20  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . 450.0 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 2H).

#### 25 Ejemplo 104

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-104)



45 El Compuesto (1020-104) se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 103, usando 3-bromopiridina en 2-metilTHF.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$  438.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.55 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 0.9$  Hz, 2H), 7.91 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 2H), 7.66 (dt,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 7.6, 4.9, 1.1$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.48 - 1.22 (m, 4H).

#### Ejemplo 105

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(pirazin-2-il)metanol (1020-105)



65 Se añadió butillitio (1,6 M en hexanos, 0,61 ml, 1 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,18 ml, 1,1 mmol) en THF (5 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió pirazina (78 mg). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió una solución de 2-ciclopropil-6-

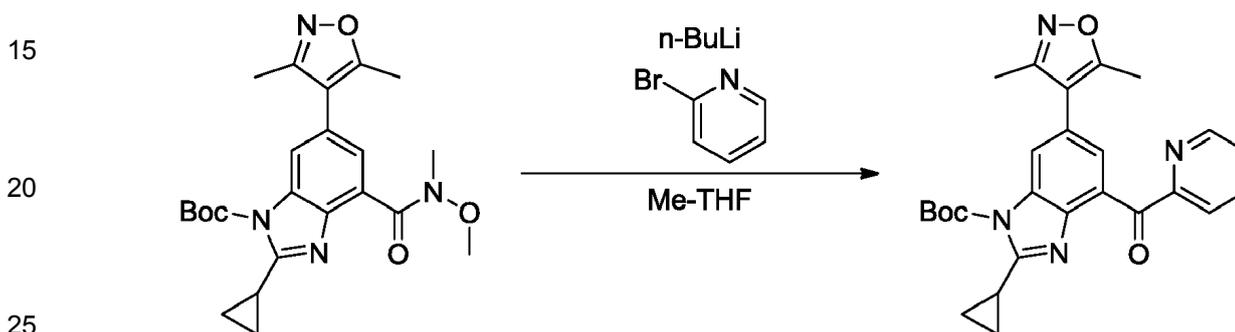
(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-metilo (80 mg, 0,19 mmol). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

5  $C_{24}H_{27}N_7O_2$  440.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 2H), 8.61 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H), 8.56 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (m, 4H).

### Ejemplo 106

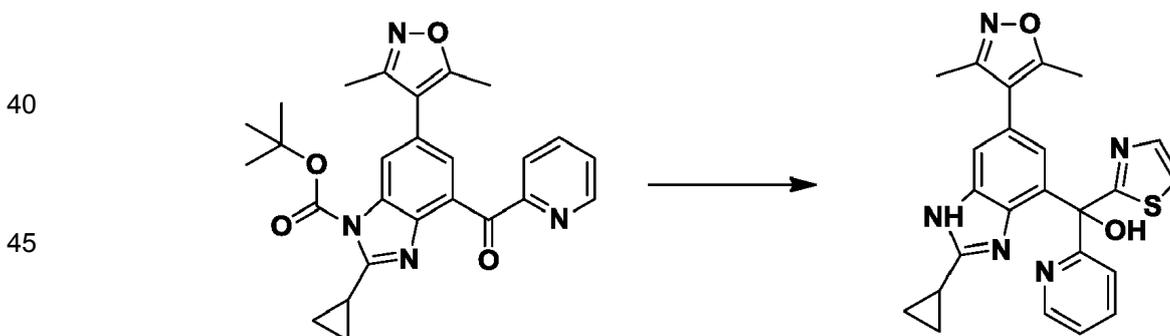
10 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-106)

#### Paso 1:



Se disolvió 2-bromopiridina (0,87 ml, 9,0 mmol) en MeTHF (30 ml) y se enfrió a  $-78^\circ C$ . Se añadió gota a gota n-BuLi (6,2 ml, 10,0 mmol, 1,6 M) y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a  $-78^\circ C$ . Se añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,0 mmol) en MeTHF y se dejó que la reacción llegara a  $0^\circ C$  y se agitó durante 15 minutos antes de inactivarse con agua. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 57%) como un polvo amarillo pálido.

#### Paso 2:



Se disolvió tiazol (39 mg, 0,46 mmol) en 5 ml de THF, luego el matraz de reacción se puso en un baño de hielo seco-acetona a una temperatura inferior a  $-78^\circ C$ , a la solución transparente se añadió nBuLi (0,18 ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de la reacción se agitó a  $-78^\circ C$  durante 1 h, luego a la mezcla de la reacción se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,076 mmol) en 2 ml de THF a  $-78^\circ C$ . La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se evaporó el solvente y el residuo se purificó con HPLC preparativa con un modificador de TFA al 0,1% para proporcionar 20 mg de producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol.

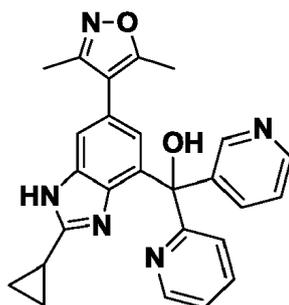
55  $C_{24}H_{27}N_5O_2S$ . 444.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.80 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H).

### Ejemplo 107

65 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(piridin-3-il)metanol (1020-107))

5

10



El compuesto 1020-107 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 106, usando 3-bromopiridina como el bromuro de arilo.

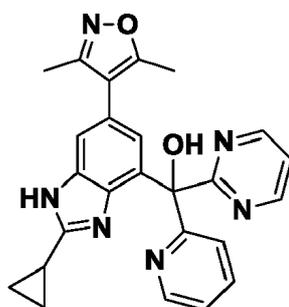
15  $C_{26}H_{23}N_5O_2$  438.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 - 8.59 (m, 2H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.64 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J$  = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.48 - 1.10 (m, 4H).

### 20 Ejemplo 108

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-108))

25

30



35

Se añadió gota a gota butilitio (1,6 M en hexanos, 0,2 ml, 0,32 mmol) a una solución de 2-bromopirimidina (47 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) a  $-78^\circ C$ . Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

40

45

$C_{25}H_{22}N_6O_2$  439.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 8.55 - 8.35 (m, 1H), 7.91 (td,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52 - 1.19 (m, 4H).

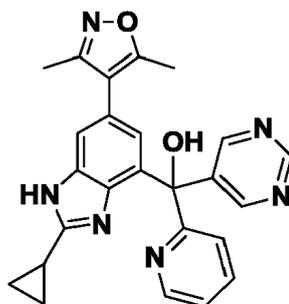
### Ejemplo 109

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(pirimidin-5-il)metanol (1020-109))

50

55

60



El compuesto 1020-109 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 108, usando 5-bromopirimidina en lugar de 2-bromopirimidina, y en 2-metilTHF en lugar de diclorometano.

65  $C_{25}H_{22}N_6O_2$  439.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.59 - 8.55 (m, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H),

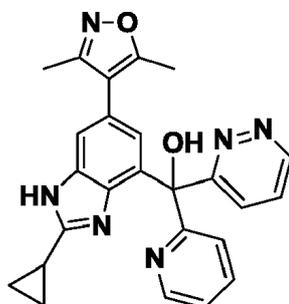
2.55 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (m, 4H).

### Ejemplo 110

5 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-110))

10

15



20

Se añadió butilitio (1,6 M en hexanos, 2,15 ml, 3,4 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,68 ml, 4,0 mmol) en MeTHF (20 ml) a 0° C. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se enfrió a -78°C y se añadió piridazina (275 mg, 3,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (525 mg, 1,15 mmol) en MeTHF (5 ml). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

25

$C_{25}H_{22}N_6O_2$  439.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.18 (dd,  $J$  = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.63 - 8.46 (m, 1H), 7.93 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.66 (m, 3H), 7.57 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.54 - 1.25 (m, 4H).

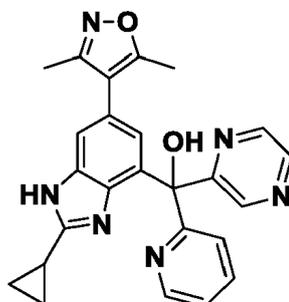
30

### Ejemplo 111

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirazin-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-111))

35

40



45

El compuesto 1020-111 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 108, usando pirazina en lugar de piridazina.

50

$C_{25}H_{22}N_6O_2$  439.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.57 - 8.55 (m, 1H), 8.53 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 25.6 Hz, 4H).

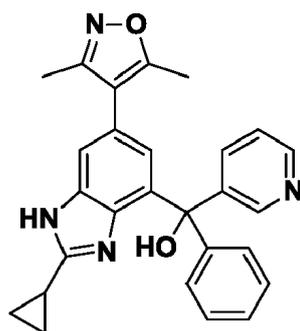
### Ejemplo 112

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridin-3-il)metanol (1020-112))

55

60

65

**Paso 1:**

Se añadió cloruro de fenilmagnesio en THF (2M, 3 ml) a una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida en NMP (6 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos, se inactivó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo usando acetato de etilo. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona.

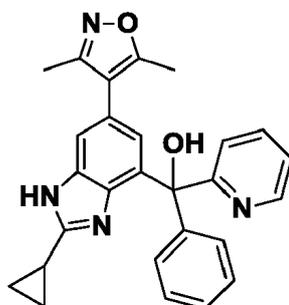
**Paso 2:**

Una solución de bromuro de 3-piridilmagnesio (2 equiv.) y (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona (30 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución de HCl 1M, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$  437.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 - 8.50 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (m, 5H).

**Ejemplo 113**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridin-2-il)metanol (1020-113)



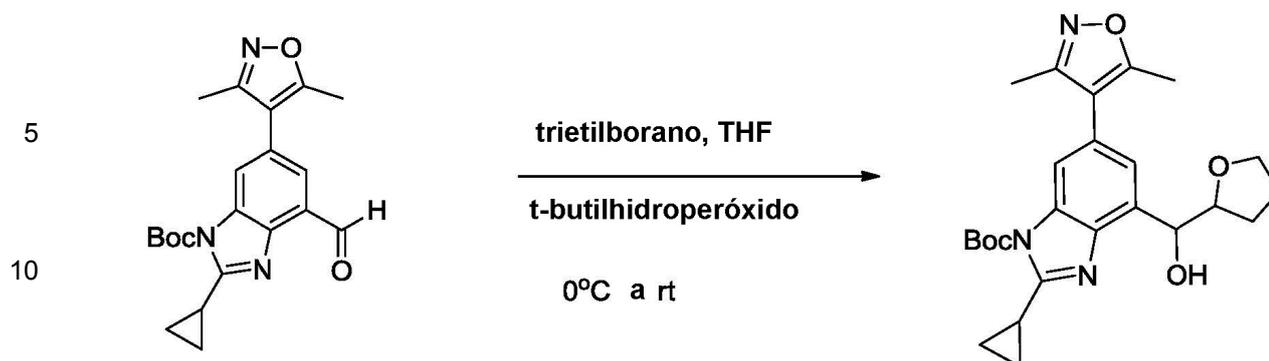
El compuesto 1020-113 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 112, usando bromuro de 2-piridilmagnesio en lugar de bromuro de 3-piridilmagnesio.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$  437.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 - 8.47 (m, 1H), 7.89 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 6.83 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.47 - 1.17 (m, 5H).

**Ejemplo 114**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-114)

**Paso 1**

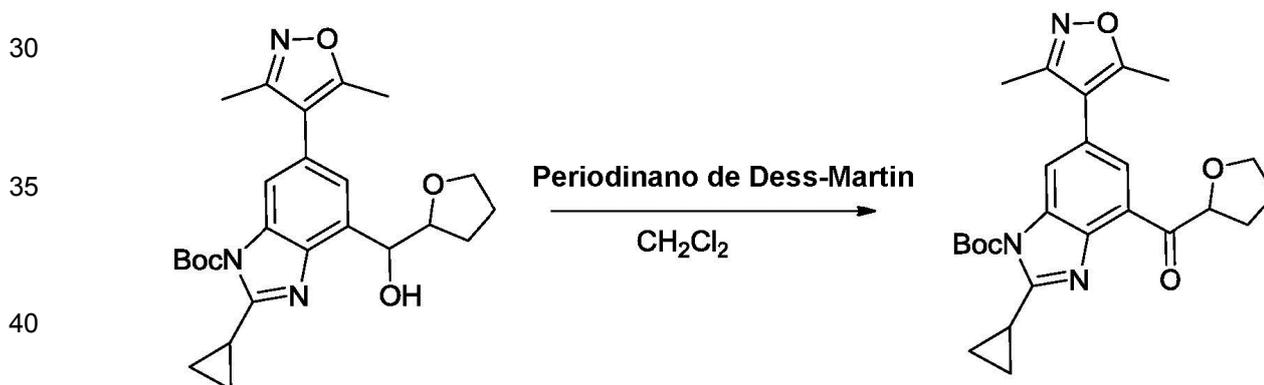


20

25

En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) se añade THF (10 ml) y se enfría a 0° C antes de añadir trietilborano (8,8 ml, 8,8 mmol, 12 equiv., THF 1M). Se añade lentamente terc-butilhidroperóxido (0,8 ml, 4,4 mmol, 6 equiv., decanos 6 M) a la mezcla de la reacción y la reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (enriquecida con una solución de FeSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (2 ml)) y luego con una NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo por cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, y.53%, dr 3:2). LCMS (m/z +1) 454.34.

Paso 2:



45

50

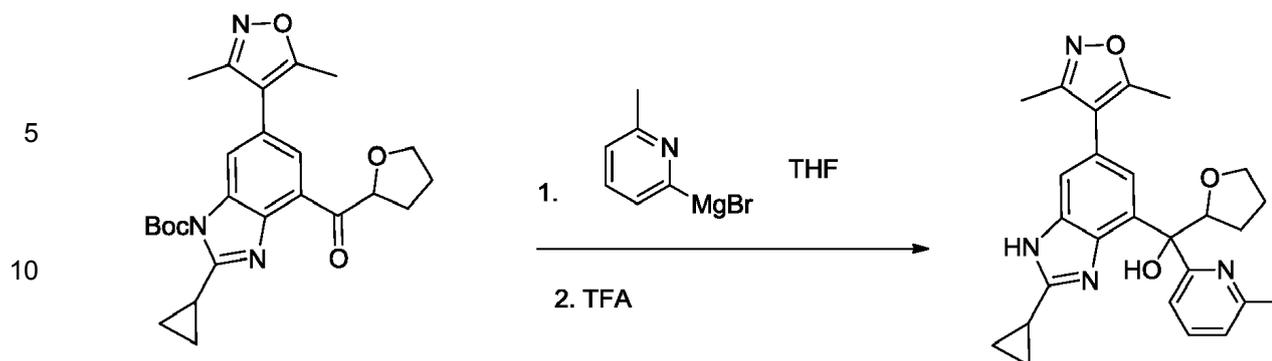
En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,82 mmol, 1 equiv.) se añade DCM (40 ml) y periodinano Dess-Martin (802 mg, 2,4 mmol, 1,3 equiv.). Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg, y.53%). LCMS (m/z +1) 452.23.

Paso 3:

55

60

65



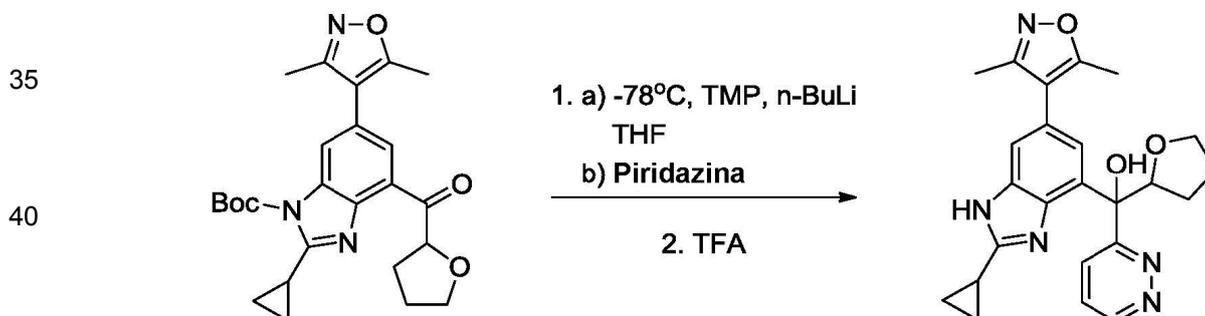
15 En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se añade THF (5 ml) y se le añade bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (3,2 ml, 0,80 mmol, 6 equiv., THF 0,25 M, Rieke Rieles). Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol como una mezcla de enantiómeros.

20 1H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 0H), 7.11 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.38 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.69 (m, 3H), 1.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H). LCMS (m/z +1) 445.23

25

#### Ejemplo 115

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-115)



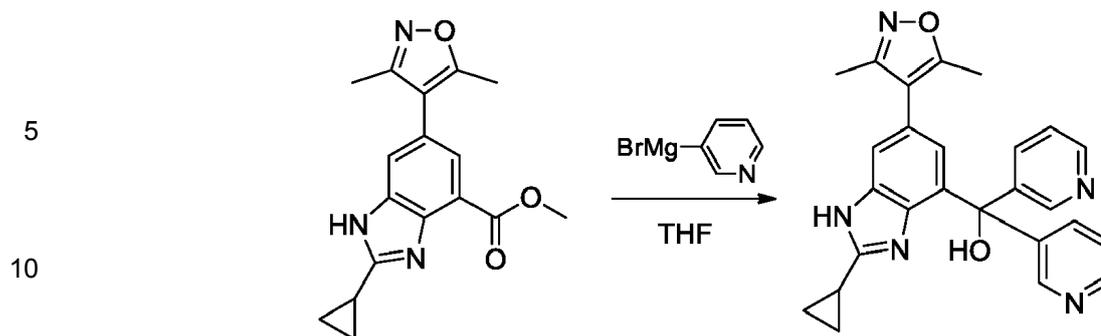
45 En un matraz secado a la llama que contiene THF y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,12 ml, 4,4 equiv.) a -78° C, se añadió gota a gota n-BuLi (0,42 ml, 4,0 equiv.). Después de 15 minutos de agitación, se añadió piridazina (0,07 ml, 6 equiv.). La solución se dejó agitar durante 15 minutos, seguido por la adición de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos a -78°C, luego se retiró del baño frío y se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al material bruto se le añadió TFA (5 ml) y se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completa, la solución se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofurano-2-il)metanol (23 mg, 33% de rendimiento como una mezcla de enantiómeros). Los enantiómeros se resolvieron usando una columna Chiralpak AD-H (Heptano: IPA, 70:30)

50 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. M.S 432.2 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (dq, J = 26.1, 11.6, 7.5 Hz, 4H), 1.78 (qd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

60

#### Ejemplo 116

65 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)dipiridin-3-ilmetanol (1020-116)

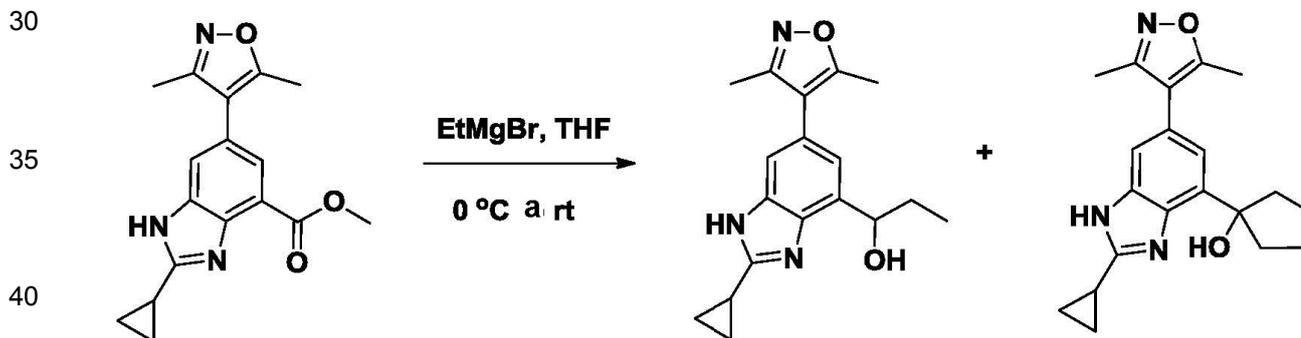


15 Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 107, Paso 4) con bromuro de 3-piridina magnesio (solución de MeTHF 0,25 M, Novel, 5,6 ml, 1,42 mmol, 8,8 equiv.) en THF (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción se inactivó con agua (30 ml). El total se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante una HPLC preparativa (acetonitrilo al 5-95%: agua con ácido trifluoroacético al 0,05%, en una columna Phenomenex Luna C<sub>18</sub>). C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 438.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.81 (s, 2H), 8.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 2H).

#### 25 Ejemplos 117-118

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propan-1-ol (1020-117); y

3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol (1020-118)



45 En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 107, Paso 4) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (0,39 ml, 1,15 mmol, 6 equivalentes, hexanos 3M) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para dar dos productos:

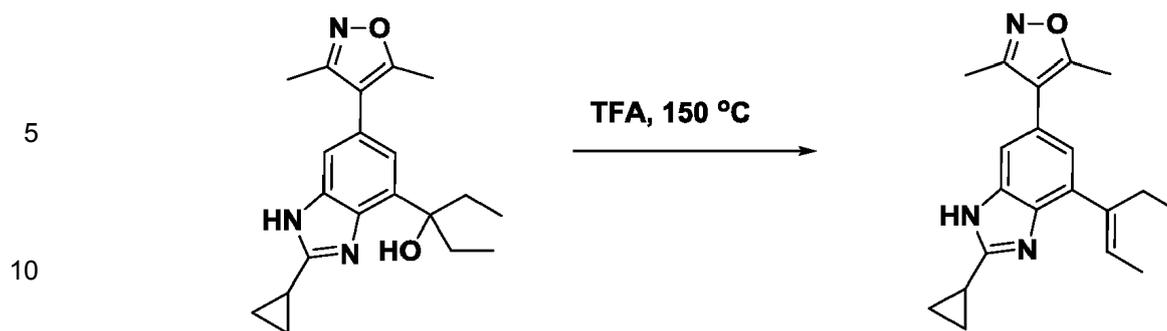
50 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propan-1-ol: LCMS (m/z+1) 312.03. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.83 (s, 14H), 4.01 (s, 4H), 3.29 (dt, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 26H), 3.11 (s, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 10H), 1.22 - 1.10 (m, 6H);

55 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol: LCMS (m/z+1) 339.07. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.99 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.90 (td, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.30 (s, 2 H), 1.17 (s, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

#### 60 Ejemplo 119

4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-119)

65



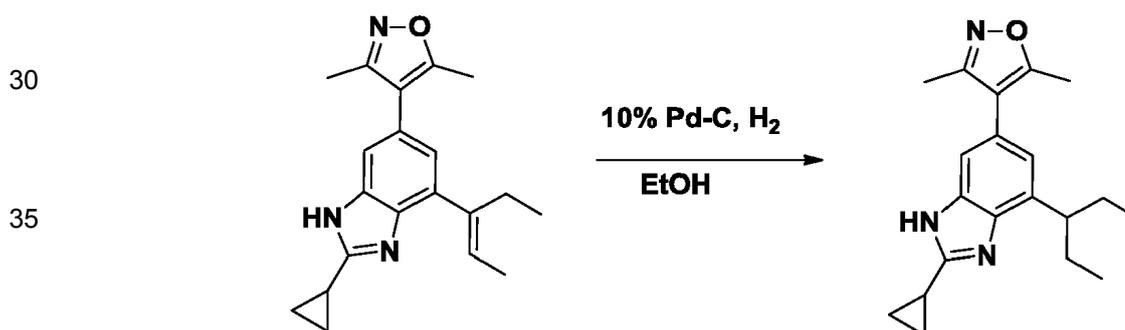
15 En un vial de microondas se colocó 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol (25 mg, 0,074 mmol), 1 equiv.) (Ejemplo 111) y TFA (4 ml). La reacción se sometió a irradiación con microondas a 150° C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró al vacío y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (10.3 mg, 44%). Este compuesto se aisló como una mezcla de isómeros E/Z.

20 LCMS (m/z+1) 322.20. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.82 (dd, J=2.2, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.87 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.97 (m, 4H).

### Ejemplo 120

25

4-(2-ciclopropil-4-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-120)



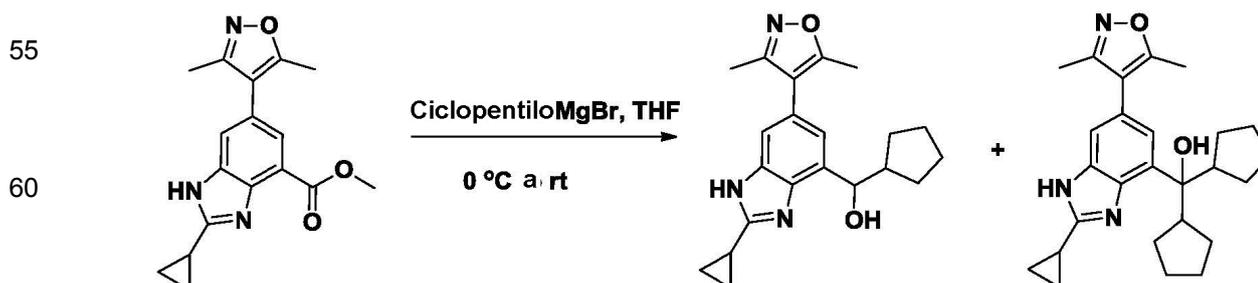
45 En un matraz que contenía 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (20 mg, 0,062 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 112) se añadió Pd-C (30 mg, 10%) y etanol (5 ml). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Después se filtró el sólido y el filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

LCMS (m/z+1) 324.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.4 Hz, 5H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 7H).

### Ejemplos 121-122

50

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-121); y diciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-122)

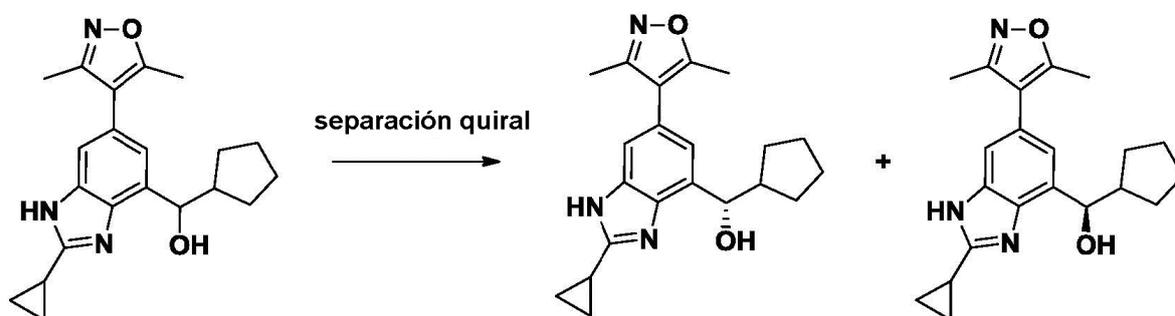


En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 107, Paso 4) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de ciclopentilmagnesio (0,29 ml, 1,15 mmol, 4 equiv., éter dietílico 2M) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar dos productos: LCMS (m/z+1) 352.02. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (s, 5H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 5H).

Diciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol: LCMS (m/z+1) 420.03. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.77 - 1.45 (m, 58H), 1.33 (dd, J = 19.7, 11.9 Hz, 7H), 1.13 (d, J = 7.8 Hz, 6H).

### Ejemplos 123-124

(S)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-123) y (R)-ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-124)



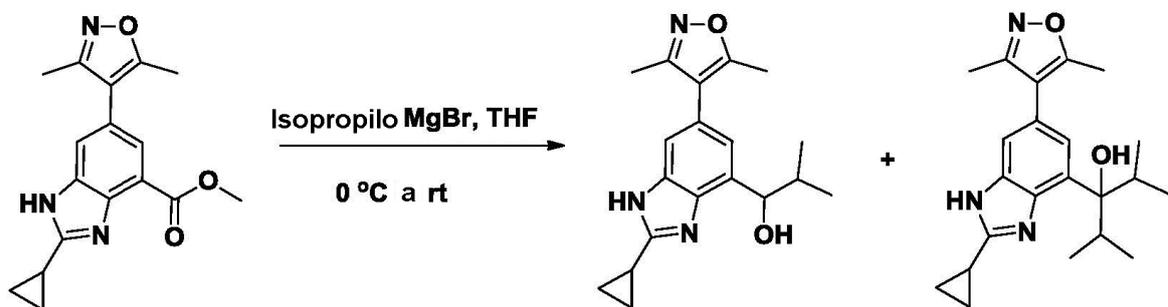
Los enantiómeros del compuesto 1020-121 se separaron mediante columna quiral (DAICEL Chirapak-IC, heptano:EtOH (80:20)).

(S)-ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol: LCMS (m/z+1) 352.02. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (s, 5H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 5H).

(R)-ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol: LCMS (m/z+1) 352.02. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (s, 5H), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 5H).

### Ejemplos 125-126

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol (1020-125); y 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol (1020-126)



En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 107, Paso 4) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de isopropilmagnesio (0,60 ml, 0,77 mmol, 6 equiv., éter dietílico 2M) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar dos productos:

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropano-1-ol: LCMS (m/z+1) 326.01. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 18.0 Hz, 4H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz,

5H).

3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol: LCMS (m/z+1) 368.03. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.45 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 6H), 2.21 (d, J = 15.9 Hz, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 3H), 0.85 (dt, J = 18.2, 9.1 Hz, 12H).

5

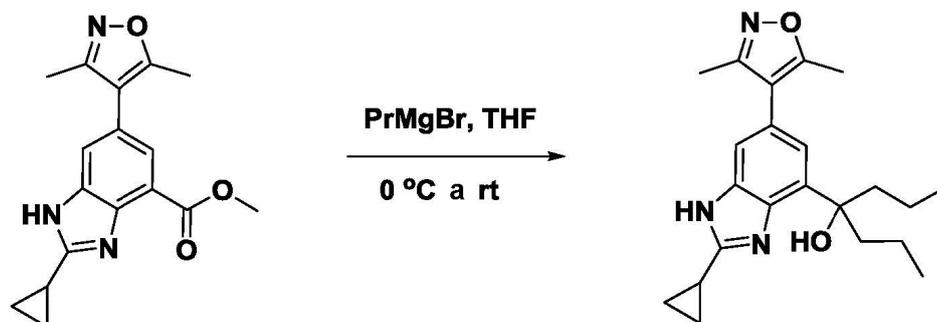
**Ejemplo 127**

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol (1020-127)

10

15

20



25

En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 101, Paso 4) se añadió THF (3 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0°C. Se añadió lentamente bromuro de isopropilmagnesio (0,53 ml, 1,15 mmol, 6 equiv., THF al 27%) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol.

30

LCMS (m/z+1) 368.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.38 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.99 (dd, J = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.90 (td, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.30 (s, 2 H), 1.17 (s, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

**Ejemplo 128**

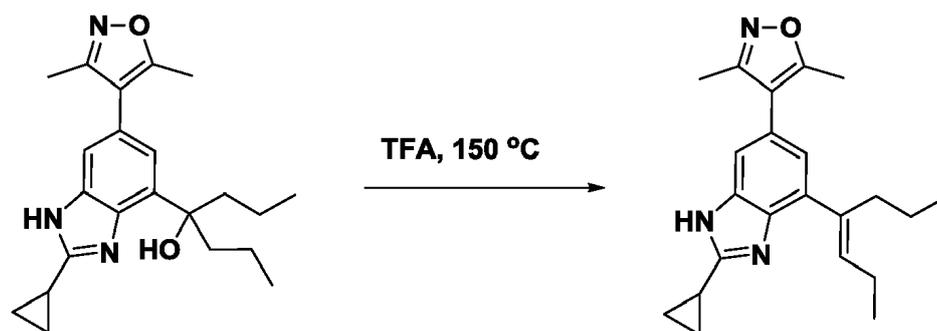
35

4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-128)

40

45

50



55

En un vial de microondas se colocó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol (24 mg, 0,068 mmol), 1 equiv.) (Ejemplo 120) y TFA (4 ml). La reacción se sometió a irradiación con microondas a 150° C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró al vacío y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol como una mezcla de isómeros E/Z.

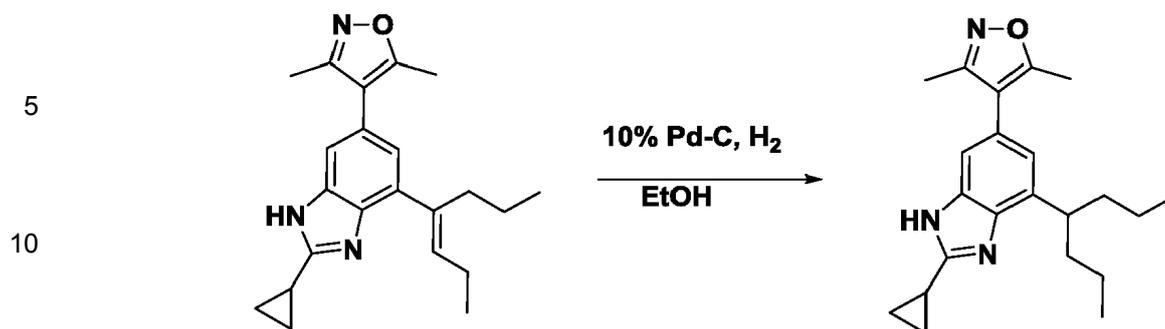
60

LCMS (m/z+1) 350.21. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.7, 8.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.28 - 2.10 (m, 5H), 1.85 (dd, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.31 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 3H), 1.20 - 1.01 (m, 7H), 0.88 (dt, J = 13.1, 7.5 Hz, 5H).

**Ejemplo 129**

65

4-(2-ciclopropil-4-(heptan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-129)

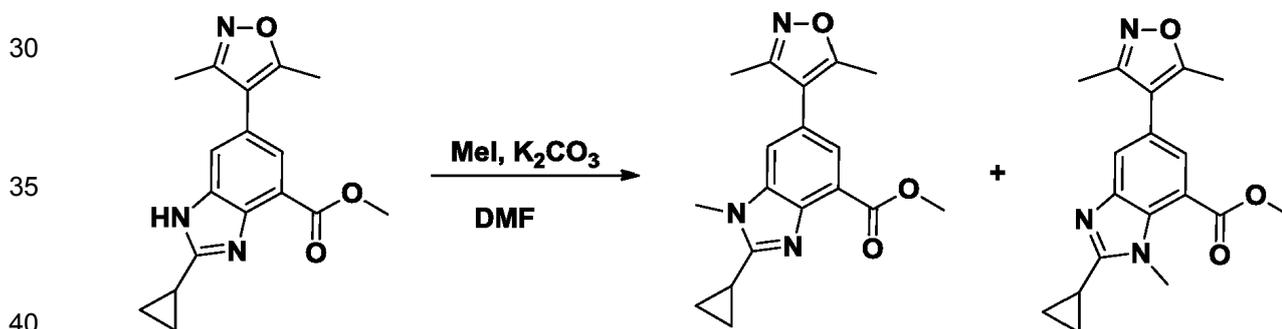


15 En un matraz que contenía 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (16 mg, 0.045 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 121) se añadió Pd-C (30 mg, Pd-C al 10%) y etanol (5 ml). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Después el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(heptan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20 LCMS (m/z+1) 352.26. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 15.2, 7.4 Hz, 4H), 1.37 - 1.17 (m, 3H), 1.12 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 6H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 7H).

### Ejemplo 130-131

25 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (1020-130); y 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (1020-131)



45 En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 107, Paso 4) se añadió DMF (16, 0,1 M) y carbonato de cesio (1560 mg, 4,81 mmol, 3 equiv.). A esto se le añadió luego yodometano (0,30 ml, 4,81 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó agitar durante la noche y mostró el consumo de material de partida. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (rf = 0,3 en acetato de etilo al 20% en hexanos) separó los dos isómeros (proporción 1:1):

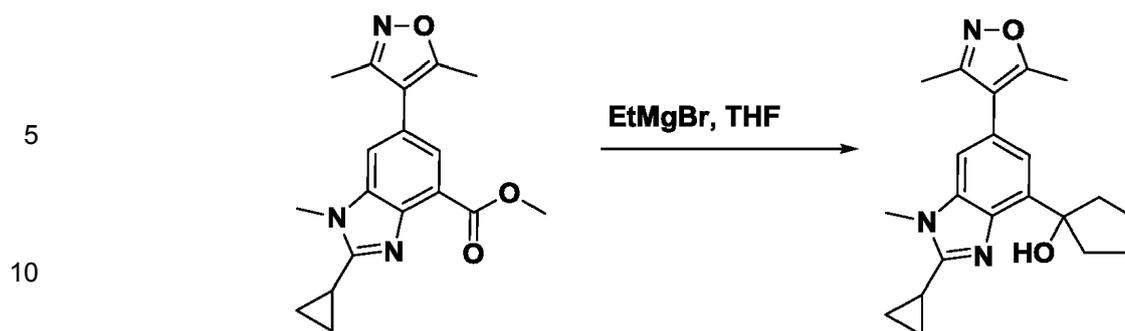
50 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo: LCMS (m/z+1) 326.16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 9H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 8H), 3.95 (d, J = 4.2 Hz, 52H), 2.41 (s, 27H), 2.34 - 2.16 (m, 37H), 1.34 - 1.22 (m, 19H), 1.22 - 1.08 (m, 22H).

55 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo: LCMS (m/z+1) 326.16. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 4H), 1.19 (dt, J = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H).

### Ejemplo 132

60 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol (1020-132)

65

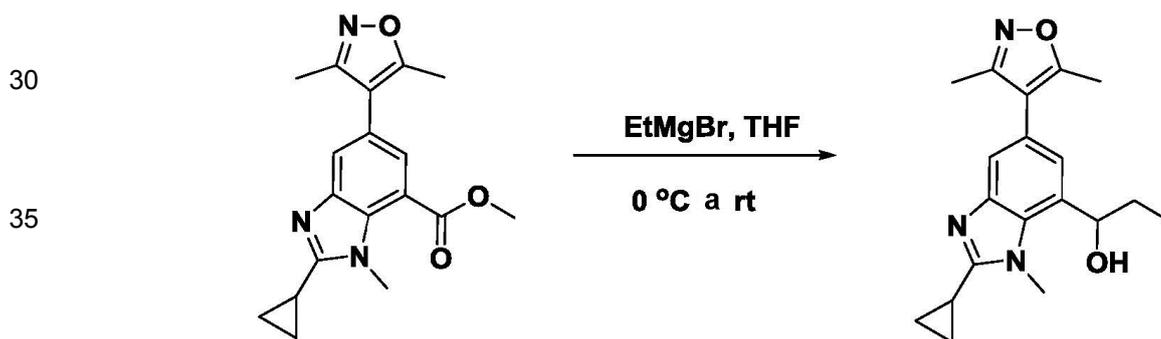


15 En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (35 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 130) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (0,22 ml, 1,15 mmol, 6 equivalentes, hexanos 3M) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

20 LCMS (m/z+1) 354.00. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.18 (td, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.08 (dq, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.86 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 1.23 - 0.99 (m, 4H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

### 25 Ejemplo 133

1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)propan-1-ol (1020-133)



45 En un matraz que contenía 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (39 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 124) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (0,24 ml, 1,15 mmol, 6 equiv., hexanos 3M) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

50 LCMS (m/z +1) 326.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 7H), 7.23 (d, J = 1.4 Hz, 8H), 5.30 (dd, J = 7.4, 5.8 Hz, 9H), 4.17 (s, 22H), 2.39 (s, 20H), 2.31 - 2.20 (m, 23H), 2.20 - 2.13 (m, 7H), 2.02 - 1.80 (m, 18H), 1.23 - 0.97 (m, 53H).

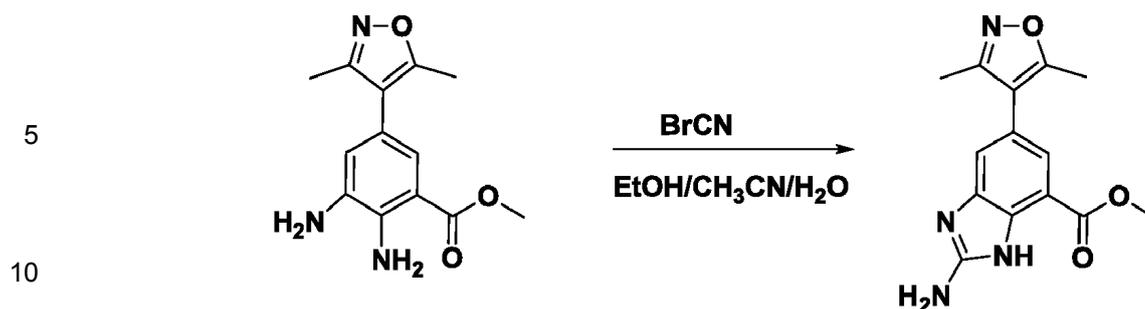
### 55 Ejemplo 134

3-(2-amino-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol (1020-134)

#### 60 Paso 1

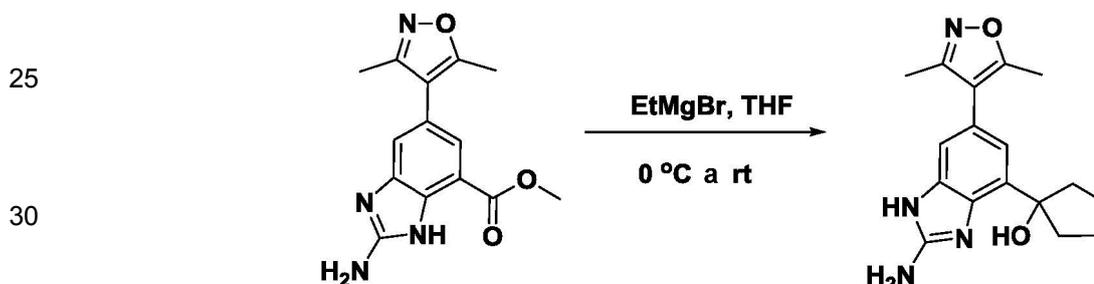
60

65



15 En un matraz que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (155 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) se añadió EtOH (2 ml), H<sub>2</sub>O (2 ml) y CH<sub>3</sub>CN (2 ml) antes de bromuro de cianógeno (75 mg, 0,71 mmol, 1,2 equiv.). Después de una hora, a temperatura ambiente, la reacción se calentó a 65° C. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío y luego se lavó con una solución diluida de bicarbonato de sodio. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con agua y etanol caliente para proporcionar el producto.  
LCMS (m/z+1) 286.96. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (s, 1H).

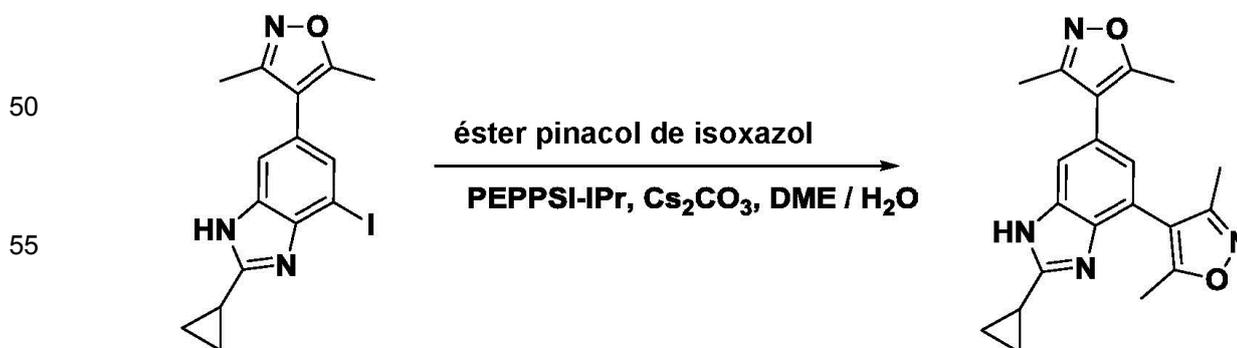
20 Paso 2



35 En un matraz que contenía 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (30 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 127) se añadió THF (4 ml, 0,05 M) antes de enfriarse a 0° C. Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (0,29 ml, 0,88 mmol, 10 equiv., hexanos 3M) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.  
LCMS (m/z +1) 314.91. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.00 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 2.22 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 5H), 0.79 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 13H).

40 **Ejemplo 135**

45 4,4'-(2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4,6-diil)bis(3,5-dimetilisoxazol) (1020-135)



65 A un matraz que contenía 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (650 mg, 1,7 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 8, Paso 5) se añadió éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (840 mg, 3,8 mmol, 2,2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,67 g, 5,1 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPSSI™-IPr (120 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 125° C. Después de 3 h, la reacción estaba completa. Después de enfriarse, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de

secarse con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. Se obtuvo un sólido amarillo mostaza como compuesto del título.

LCMS ( $m/z+1$ ) 349.13.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  7.39 (s, 2H), 6.99 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

5

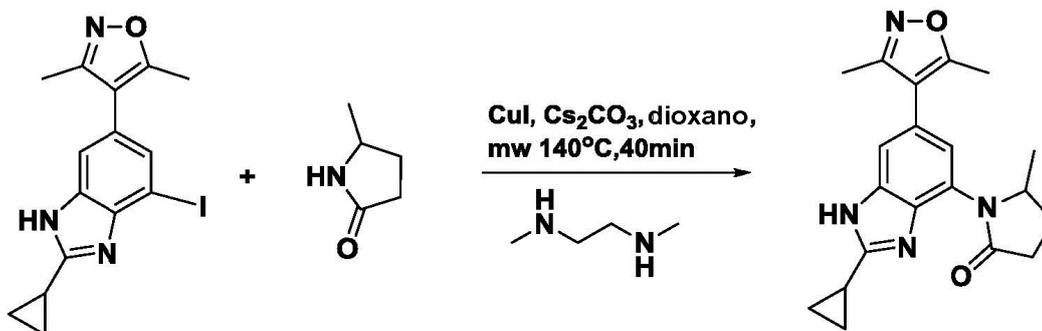
### Ejemplo 136

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpirrolidin-2-ona (1020-136)

10

15

20



25

30

A una mezcla de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (30 mg, 0,08 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), se añadió 5-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 1,00 mmol), yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (163 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) bajo nitrógeno *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (14 mg, 0,16 mmol). La mezcla de la reacción en un vial de microondas se purgó con nitrógeno seco, se tapó, se calentó a  $140^\circ\text{C}$  en un reactor de microondas durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de una capa de celite, luego se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso 1M, cloruro de amonio acuoso al 30%, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . 351.2 ( $M+1$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.40-2.51 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

35

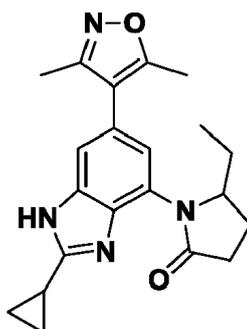
### Ejemplo 137

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-etilpirrolidin-2-ona (1020-137)

40

45

50



El compuesto 1020-137 se sintetizó a partir de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol y 5-etilpirrolidin-2-ona, usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 136.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ . 365.2 ( $M+1$ ).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 5H), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

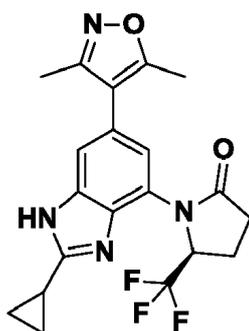
55

### Ejemplo 138

(S)-1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (1020-138)

60

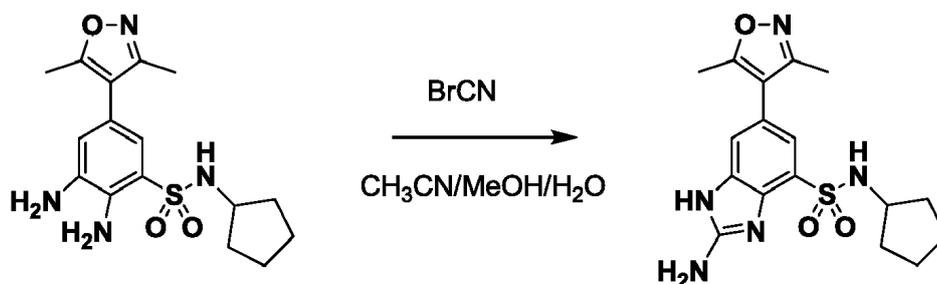
65



El compuesto 1020-138 se sintetizó a partir de 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol y 5-trifluorometilpirrolidin-2-ona usando condiciones similares a las descritas en Ejemplo 136.  $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$ . 405.1 (M+1).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 2.52-2.80 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 4H), 2.40-2.47 (m, 6H), 1.23 (m, 4H).

### Ejemplo 139

2-amino-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-139)

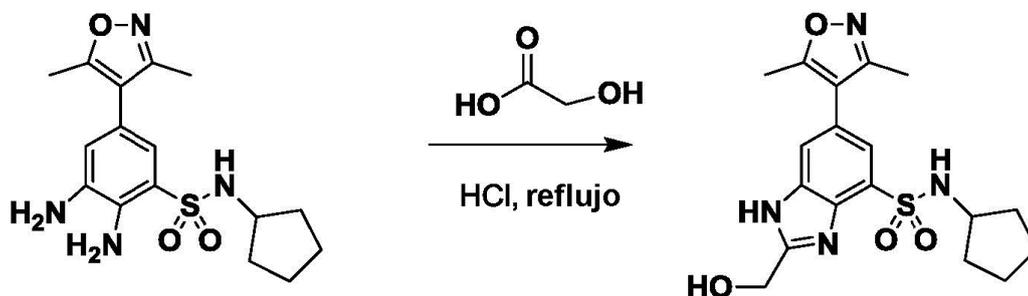


Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (17 mg, 0,05 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) en MeOH (1 ml). La solución se añadió lentamente a una solución agitada de BrCN 5M en acetonitrilo (11  $\mu$ l) en agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó con HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título.

$C_{17}H_{21}N_5O_3S$ . 376.0 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 4H).

### Ejemplo 140

N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-140)

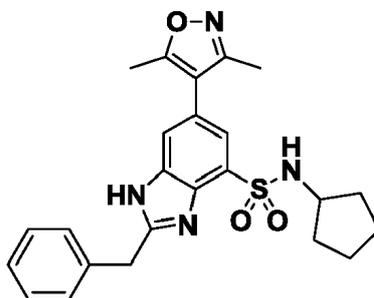


Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) en HCl 4N (2 ml). A la solución anterior se le añadió ácido glicólico (13 mg, 0,17 mmol). La reacción se sometió a refluxo durante la noche antes de evaporarse al vacío. El residuo se purificó con HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar el compuesto del título.

$C_{18}H_{22}N_4O_4S$ . 391.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 4H).

### Ejemplo 141

2-bencil-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (**1020-141**)



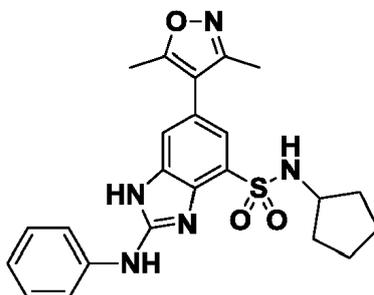
El compuesto 1020-141 se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 7 haciendo reaccionar 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) con ácido 2-fenilacético.

$C_{24}H_{26}N_4O_3S$ . 451.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 5H), 3.85 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 4 H), 1.58-1.44 (m, 4H).

Los compuestos 1020-142, 1020-143, 1020-144, 1020-145, 1020-146, 1020-147 y 1020-148, se prepararon de una manera similar a la N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (Ejemplo 1) sustituyendo el isotiocianato comercial apropiado en el Ejemplo 1, Paso 9:

#### Ejemplo 142

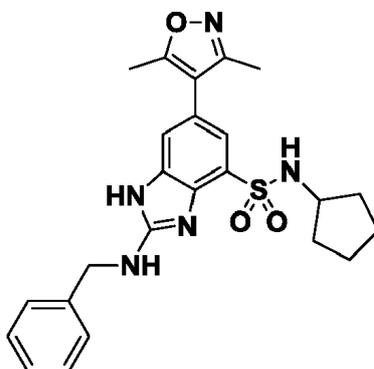
N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(fenilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (**1020-142**)



$C_{23}H_{25}N_5O_3S$ . 452.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.57-7.51 (m, 6H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.79-1.62 (m, 4 H), 1.52-1.44 (m, 4H).

#### Ejemplo 143

2-(bencilamino)-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (**1020-143**)



$C_{24}H_{27}N_5O_3S$ . 466.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.79-1.64 (m, 4 H), 1.58-1.48 (m, 4H).

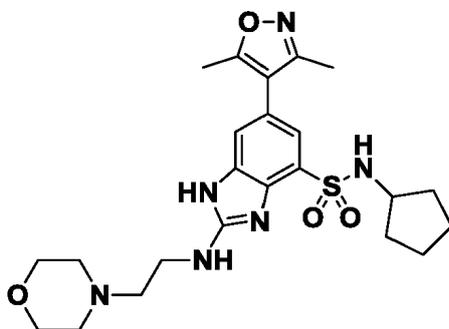
**Ejemplo 144**

*N*-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(2-morfolinoetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-144)

5

10

15



20

$C_{23}H_{32}N_6O_4S$ . 489.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 6H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 4H).

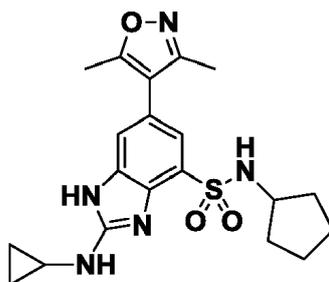
**Ejemplo 145**

*N*-ciclopentil-2-(ciclopropilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-145)

25

30

35



$C_{20}H_{25}N_5O_3S$ . 416.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05-1.58 (m, 4H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.35-0.24 (m, 2H), 0.18-0.15 (m, 2H).

**Ejemplo 146**

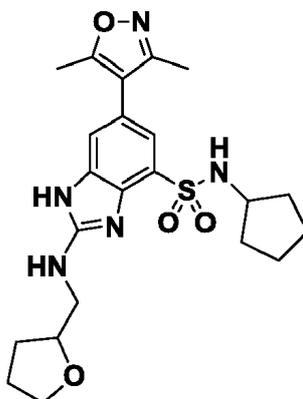
40

*N*-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-146)

45

50

55



60

$C_{22}H_{29}N_5O_4S$ . 460.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05-1.58 (m, 8H), 1.49-1.39 (m, 4H).

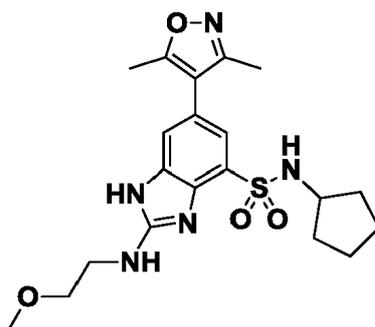
**Ejemplo 147**

*N*-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(2-metoxietilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-147)

65

5

10



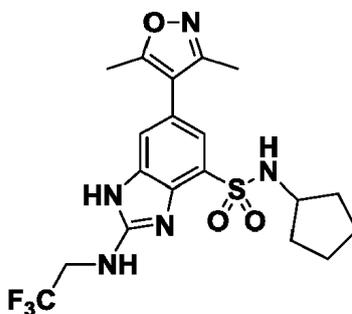
15  $C_{20}H_{27}N_5O_4S$ . 434.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.81-3.48 (m, 5H), 2.45(s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02-1.59 (m, 4 H), 1.48-1.39 (m, 4H).

### Ejemplo 148

20 *N*-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-148)

25

30



35  $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3S$ . 458.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.60-3.58 (m, 3H), 2.43(s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08-1.54 (m, 4 H), 1.48-1.32 (m, 4H).

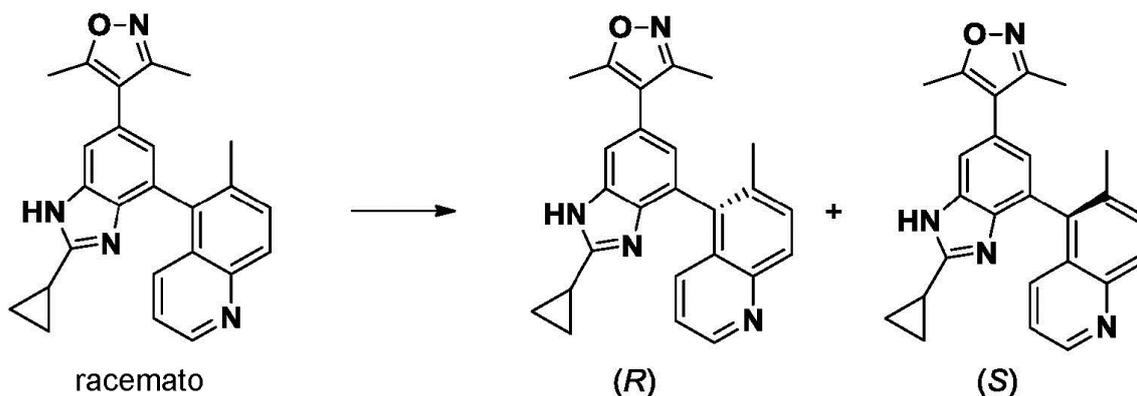
### Ejemplos 149 y 150

40 (*R*)-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-149) y (*S*)-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-150)

45

50

55

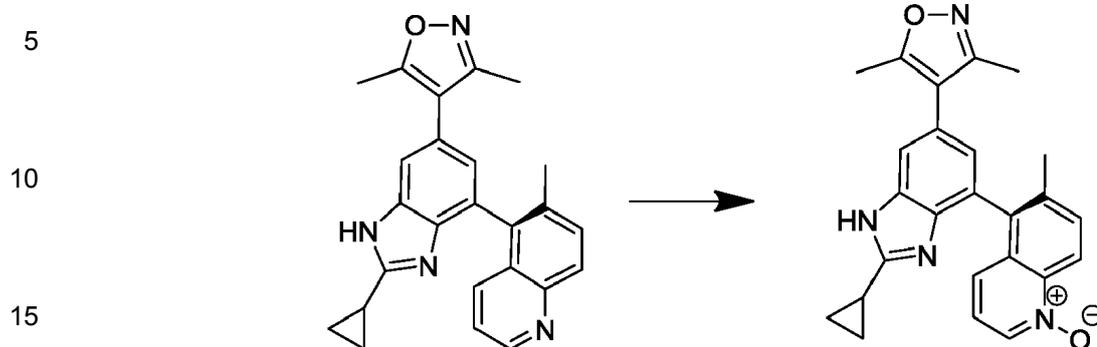


60 Se resolvió ópticamente 4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol del Ejemplo 18 por DAICEL, Chiralpak IC, EtOAc/hexano/dietilamina = 70:30:0,1.

65 (*R*)-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-149): tiempo de retención 5,46 min, 99,8% e.e. (exceso entantiomérico). (*S*)-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol(1020-150): tiempo de retención 5,87 min, 99.2% e.e.

### Ejemplo 151

1-óxido de (S)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolina (1020-151)

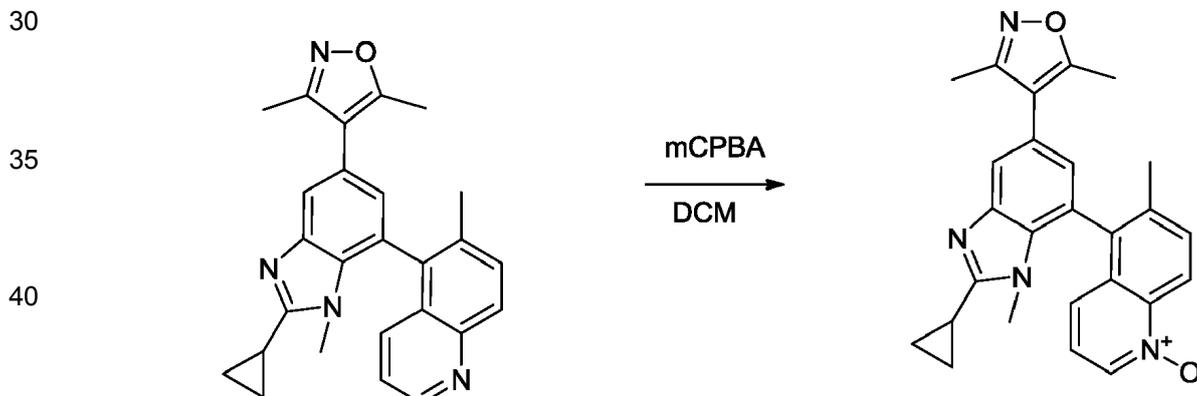


20 Se sometió (S)-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,015 g) a MCPBA (0,016 g) en MeOH/DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 1-óxido de (S)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolina. LCMS (m/z +1) 411.22. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.21 (s, 2H).

25

#### Ejemplo 152

1-óxido de 5-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-6-metilquinolina (1020-152)



50 En un matraz que contiene 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (120 mg, 0,29 mmol, 1 equiv. del Ejemplo 74) en DCM (5 ml) se añade mCPBA (130 mg, 0,59 mmol, 2 equiv., 77%). Después de la finalización, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa a 1-óxido de 5-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-6-metilquinolina.

55 LCMS (m/z+1) 425.34. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 8.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (M, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.29 (s, 3 H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.19 - 1.02 (m, 4H).

60

#### Ejemplo 153

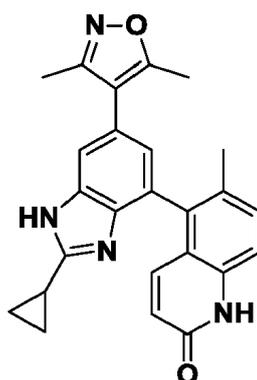
5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona (1020-153)

65

65

5

10



15

Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-6-metilquinolin-2(1H)-ona.

$C_{25}H_{22}N_4O_2$ . MS. 411.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.405 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (quin,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 4H).

20

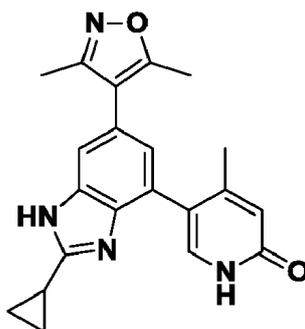
#### Ejemplo 154

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2(1H)-ona (1020-154)

25

30

35



40

Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$ . MS. 361.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.33 (s, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 4H).

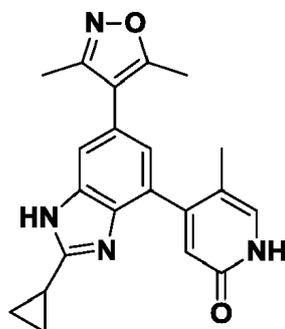
#### Ejemplo 155

45

4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona (1020-155)

50

55



60

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-5-metilpiridin-2(1H)-ona.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$ . MS. 361.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.33 (s, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 4H).

65

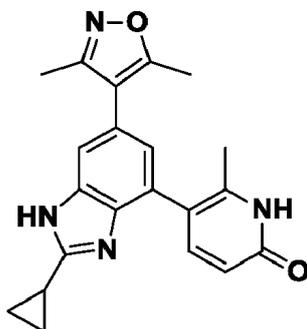
#### Ejemplo 156

5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1020-156)

5

10

15



Se sintetizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$ . MS. 361.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 4H).

20

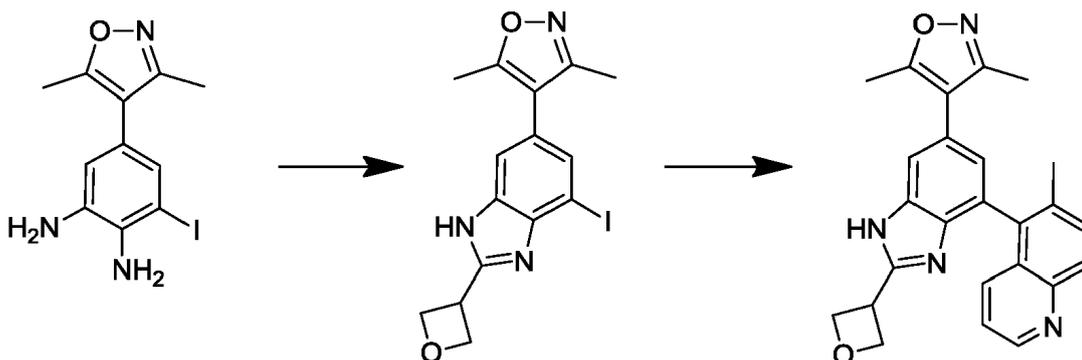
### Ejemplo 157

25

3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol (1020-157)

30

35



40

Se sintetizó 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol de una manera similar a la del Ejemplo 88, Pasos 1-2 reemplazando el cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo con cloruro de oxetano-3-carbonilo.

Paso 1: 4-(4-yodo-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

45

LCMS (m/z +1) 396.0.

Paso 2: 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol

50

LCMS (m/z +1) 411.1.

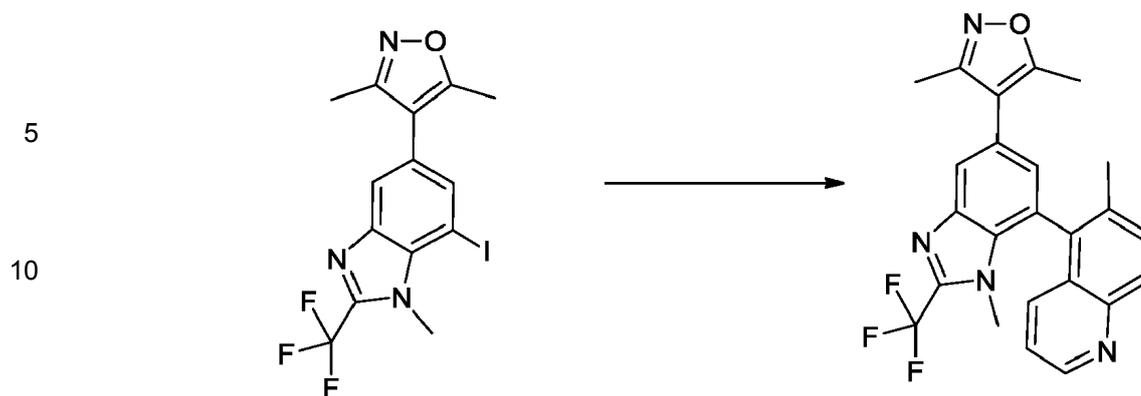
### Ejemplo 158

55

3,5-dimetil-4-(1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isoxazol

60

65



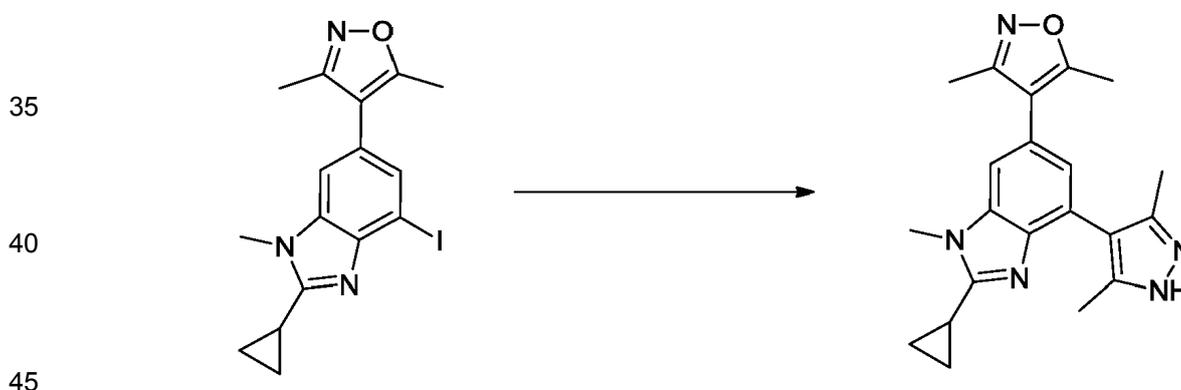
A un vial de microondas que contenía 4-(7-yodo-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (80 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se añadió ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (106 mg, 0,57 mmol, 3 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (371 mg, 1,14 mmol, 6 equiv.) y catalizador PEPPSI™-iPr (51 mg, 0,076 mmol, 0,4 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (10 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140° C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3,5-dimetil-4-(1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isoxazol. LCMS (m/z+1) 437.50. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.85 (d, 1H), 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

20

25

#### Ejemplo 159

30 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-159)



A un vial de microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (125 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (140 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310 mg, 0,95 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPPSI™-iPr (22 mg, 0,031 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-H<sub>2</sub>O (5 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140° C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol. LCMS (m/z+1) 362.21. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.73 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3), 2.19 (s, 3H), 2.20 -2.15 (m, 1H), 1.15 -1.05 (m, 4H).

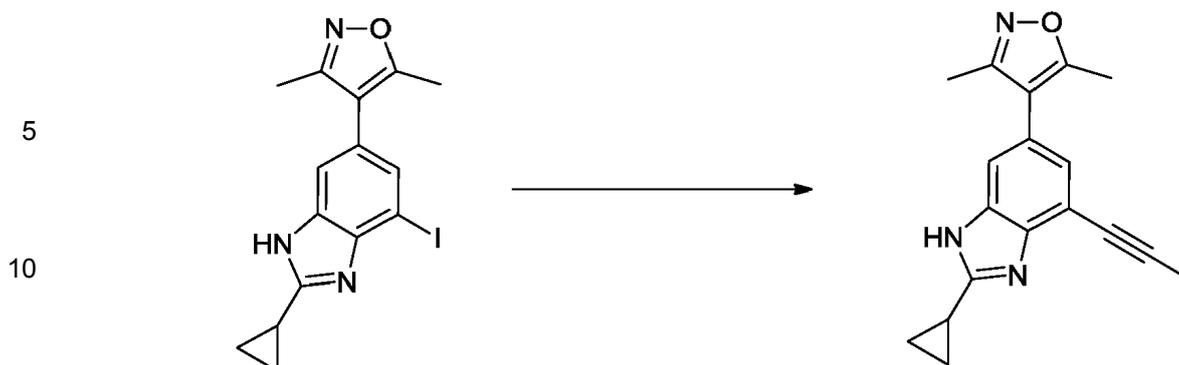
50

55

#### Ejemplo 160

60 4-(2-ciclopropil-4-(prop-1-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

65



20

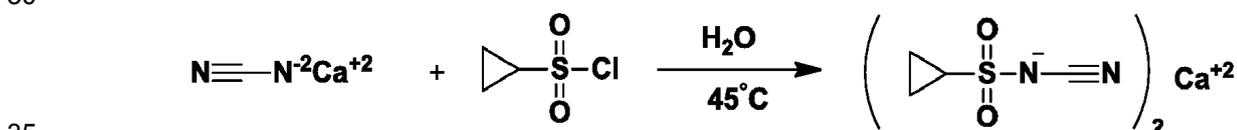
25

A un vial de microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (200 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) se añadió tributil(prop-1-in-1-il)estaño (245 µl, 0,79 mmol, 1,5 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (61 mg, 0,051 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en THF (10 ml). La mezcla se calentó a 120° C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(prop-1-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol. LCMS (m/z+1) 292.11. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 -2.15 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.15 -1.05 (m, 4H).

### 25 Ejemplo 161

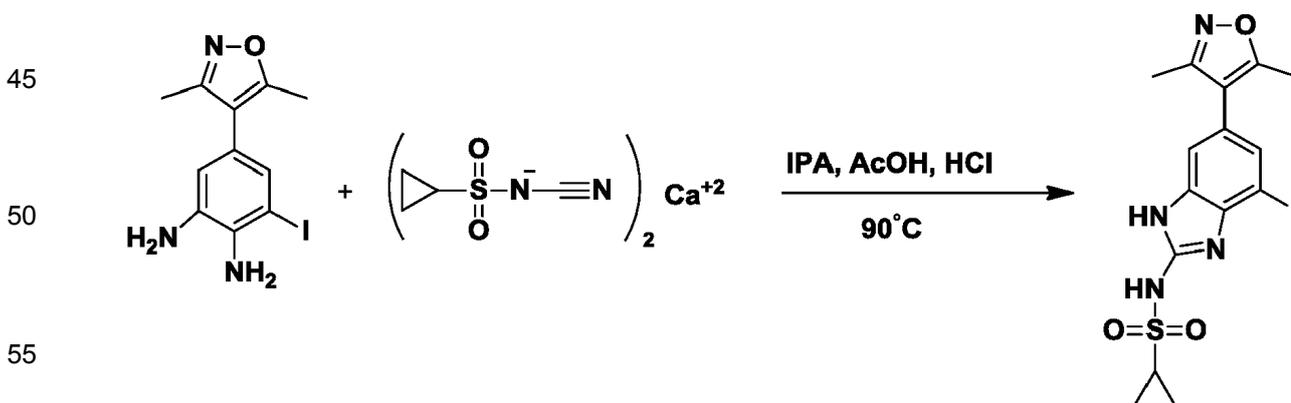
N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida (1020-161)

30 Paso 1: Preparación de la sal de calcio de N-cianociclopropanosulfonamida



40 Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (1,09 ml, 10,14 mmol) a una suspensión de cianamida de calcio (0,89 g, 11,15 mmol) en 25 ml de agua destilada con agitación a 45° C. La mezcla se agitó durante 3 horas a esa temperatura y se filtró, recogiendo el filtrado para su uso posterior.

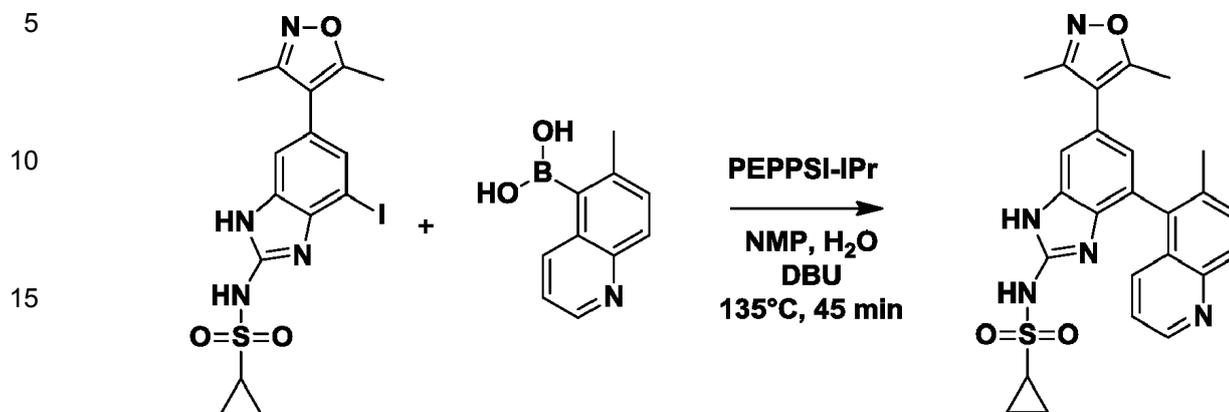
45 Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida.



60 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (750 mg, 2,28 mmol) en 15 ml de solvente (2-propanol:ácido acético, HCl concentrado (36%) 10:1:1) se añadieron 25 ml de sal de sulfonil cianamida de calcio acuosa. La reacción se calentó a 90° C durante 2 días en un tubo sellado.

65 Después de 2 días, la reacción se enfrió y se diluyó 1x con agua y luego se colocó en hielo. Se formaron precipitados que posteriormente se filtraron y se recogieron para producir N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida (215 mg, 21%). LCMS (m/z + 1) 459.1

Paso 3: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida

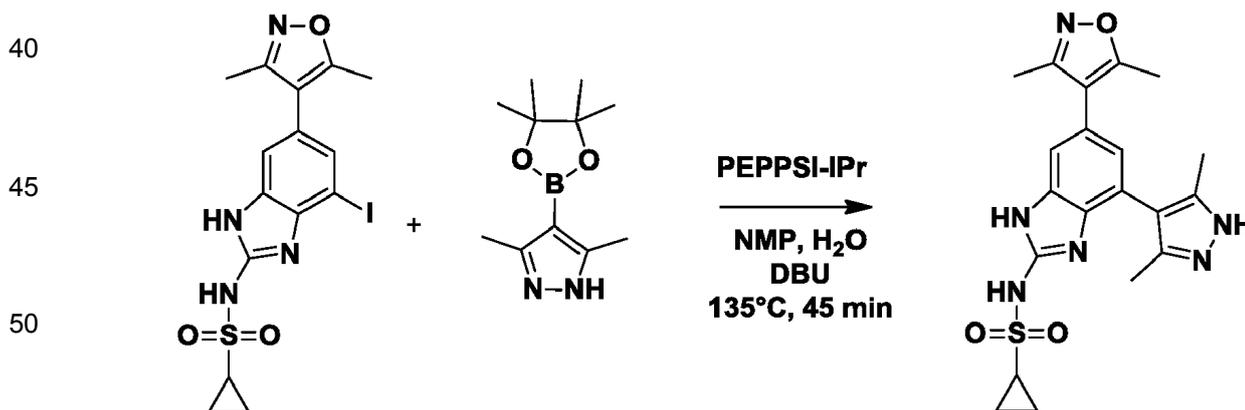


25 En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (61,21 mg, 0,33 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,65 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (2,48 mg, 0,005 mmol) y 9 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 por volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) seguido por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida.

30 LCMS (m/z +1) 474.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.74 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 0.94 (dt, J = 5.2, 2.9 Hz, 2H), 0.88 (dt, J = 8.1, 3.0 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 162**

40 N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida (1020-162)

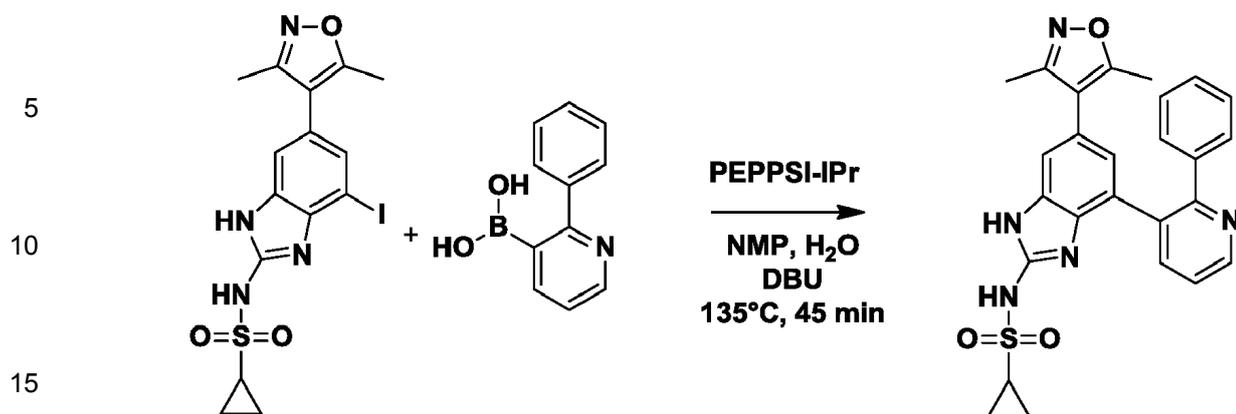


60 Se preparó N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de una manera similar a la N-(6-(3,5)-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida Ejemplo 161, Paso 3.

65 LCMS (m/z +1) 427.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.39 (s, 1H), 11.66 (s, 2H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.01 - 0.84 (m, 4H).

**Ejemplo 163**

65 N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida (1020-163)



20 Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-il)borónico de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida Ejemplo 161, paso 3. LCMS (m/z +1) 486.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 11.65 (s, 0H), 8.74 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (dt, J = 4.3, 2.9 Hz, 4H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.00 - 0.84 (m, 4H).

25 **Ejemplo 164**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida (1020-164)

30 Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida



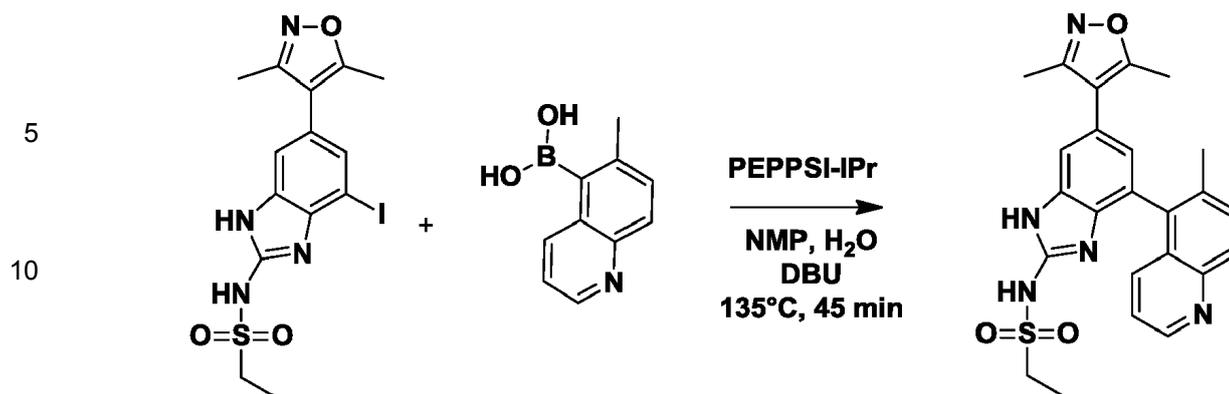
50 La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando cloruro de etanosulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2. LCMS (m/z +1) 447.0.

55 Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida

60

65

65



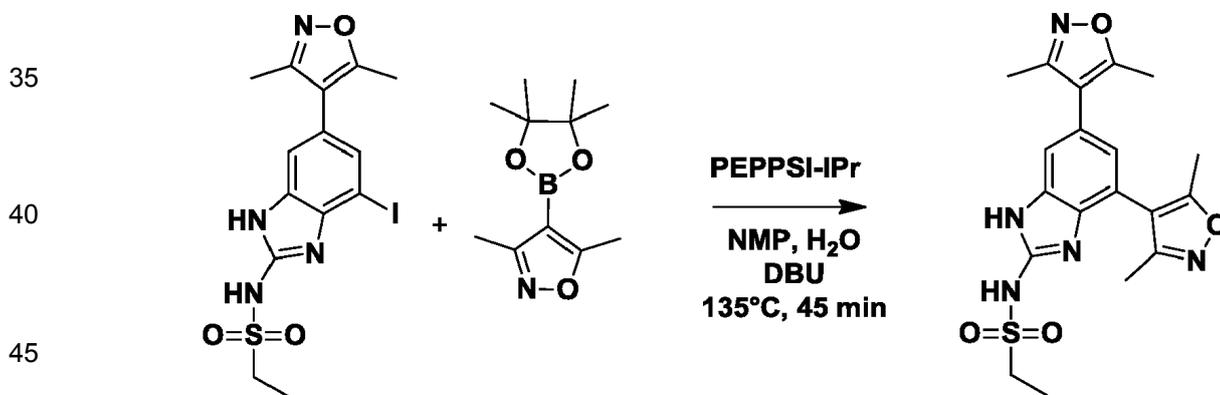
20 En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 por volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) seguido por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida.

25 LCMS (m/z +1) 462.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.60 (s, 2H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.5, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.95 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

### Ejemplo 165

30

N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida (1020-165)



50 Se preparó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida, Ejemplo 164, paso 2.

LCMS (m/z +1) 416.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

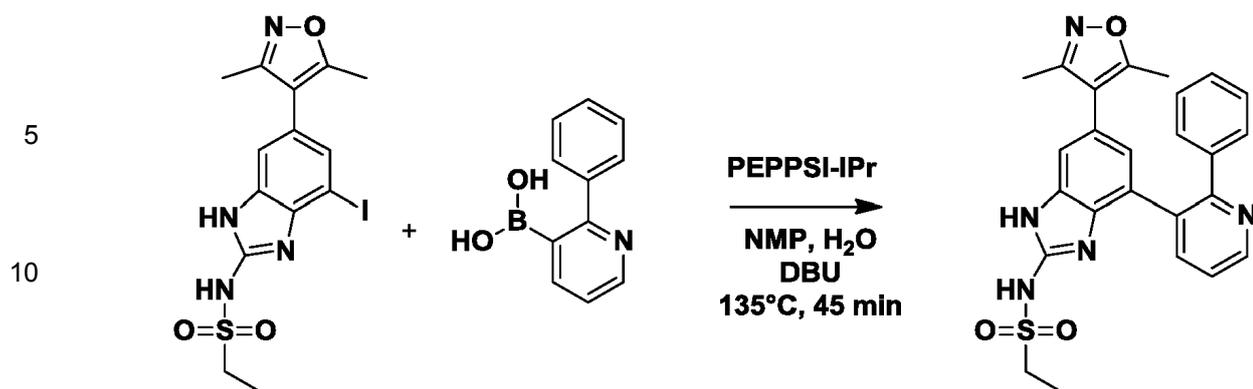
### Ejemplo 166

55

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida (1020-166)

60

65



Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida usando ácido (2-fenilpiridina-3-il)borónico de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanosulfonamida, Ejemplo 164, paso 2.

LCMS (m/z +1) 474.3.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 0H), 11.67 - 11.60 (m, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

### Ejemplo 167

25 N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida (1020-167)

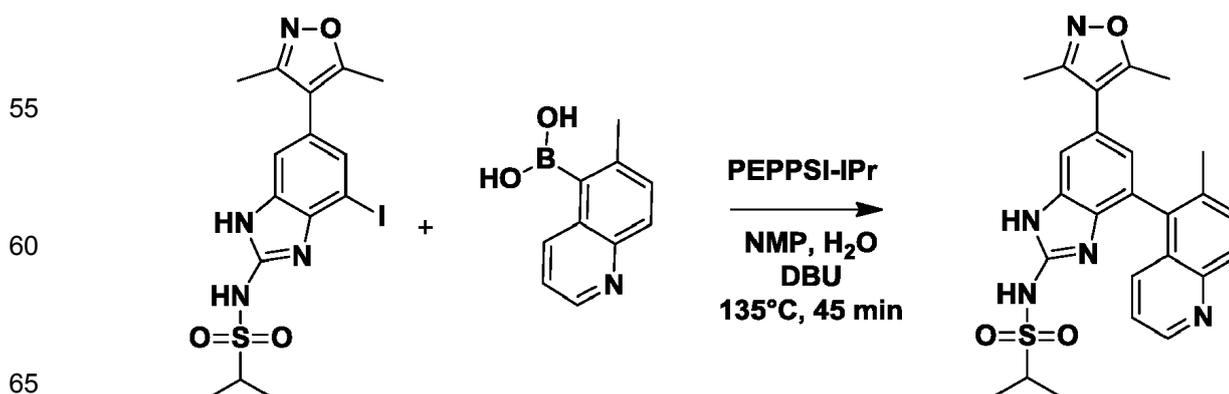
Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida



La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando cloruro de propano-2-sulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

LCMS (m/z +1) 461.1.

50 Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida

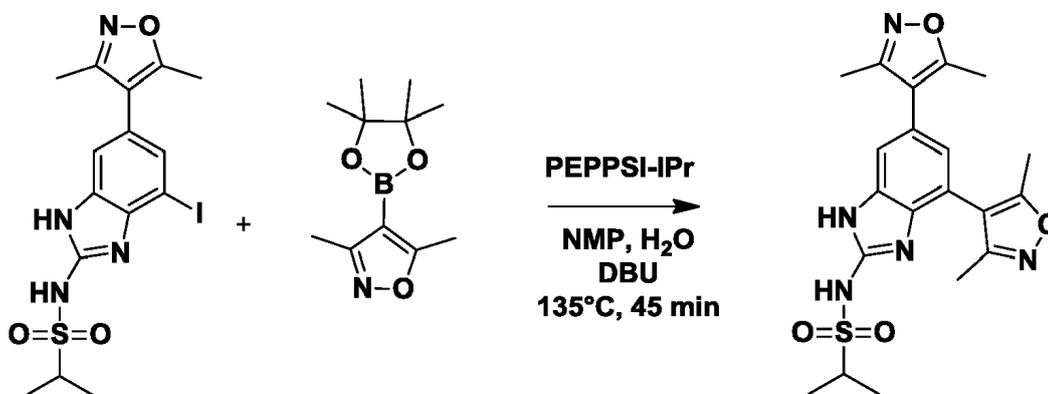


En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (81,25 mg, 0,43 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 por volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) y luego por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida.

LCMS (m/z +1) 476.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.69 (s, 2H), 8.87 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.09 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

### Ejemplo 168

N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida (1020-168)

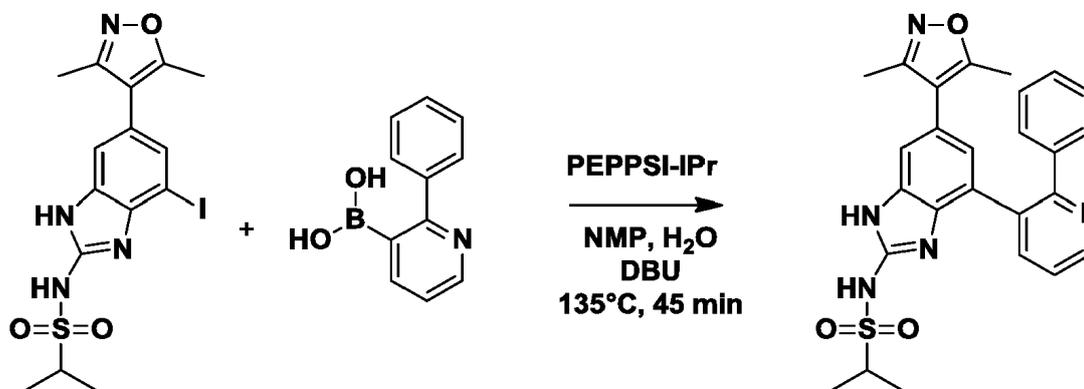


Se preparó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolina-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida, Ejemplo 167, paso 2.

LCMS (m/z +1) 430.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

### Ejemplo 169

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida (1020-169)



Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-il) borónico de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propano-2-sulfonamida, Ejemplo 167, paso 2.

LCMS (m/z +1) 488.4. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (dt, J = 5.7, 2.2 Hz, 4H), 6.76

(d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.10 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

### Ejemplo 170

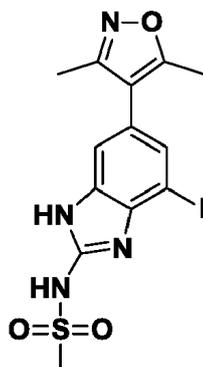
5 N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-170)

Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida

10

15

20



25

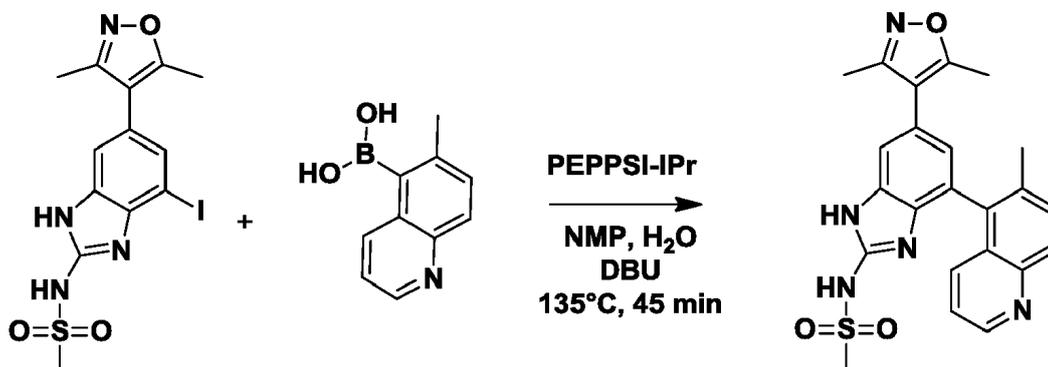
La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando cloruro de metanosulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2. LCMS (m/z +1) 433.0.

Paso 2: N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida

30

35

40



45

50

55

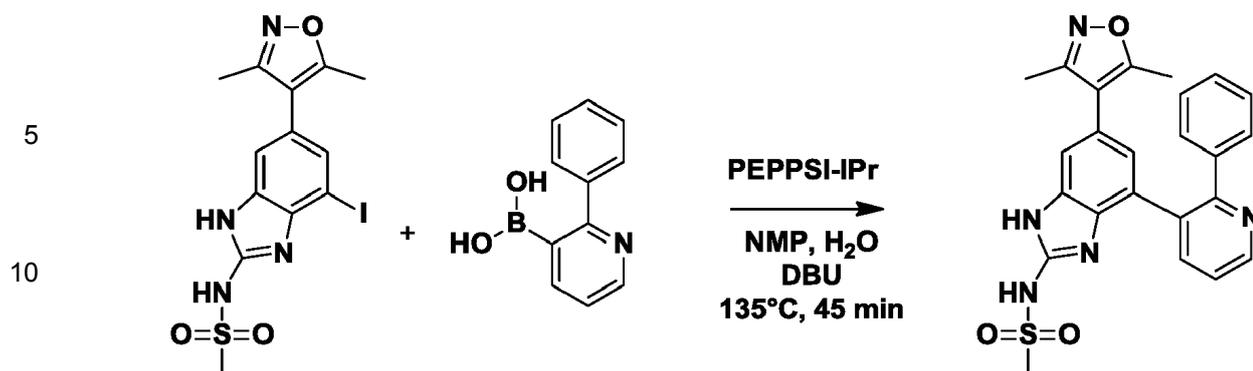
En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (90 mg, 0,21 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (116,81 mg, 0,62 mmol), 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, catalizador PEPPSI-IPr (4,73 mg, 0,01 mmol) y 15 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 en volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) y luego por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida. LCMS (m/z +1) 448.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.64 (s, 2H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (d, J = 1.4 Hz, 6H).

### Ejemplo 171

60

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-171)

65

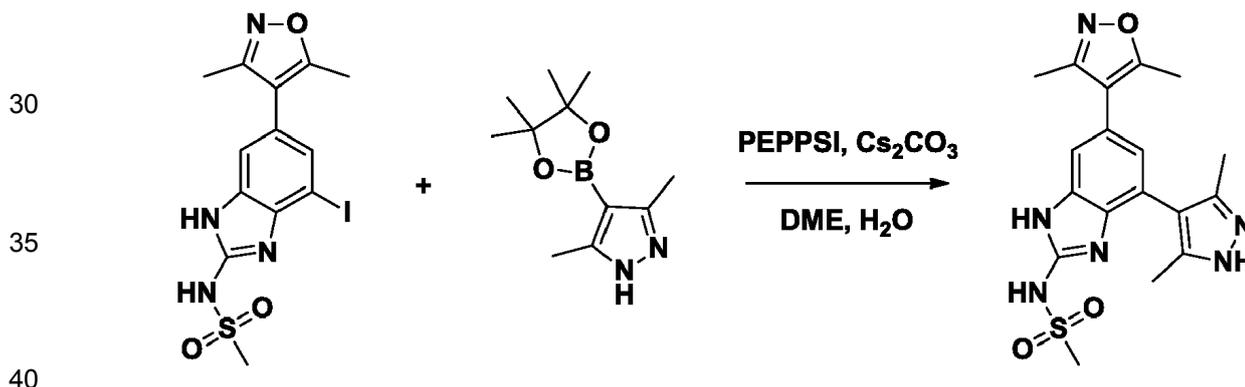


Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida usando ácido (2-fenilpiridina-3-il)borónico de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanosulfonamida, Ejemplo 170, paso 2.

LCMS (m/z +1) 460.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 7H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

#### Ejemplo 172

25 N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-172)



En un vial de microondas que contenía N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (50 mg, 0,12 mmol), PEPPSI (16 mg, 0,023 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (77 mg, 0,35 mmol), y carbonato de cesio (226 mg, 0,69 mmol) se añadieron 2 ml de DME y 1 ml de agua DI. El vial se colocó en un microondas y se calentó a 130° C durante 30 minutos. Una vez completada, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida.

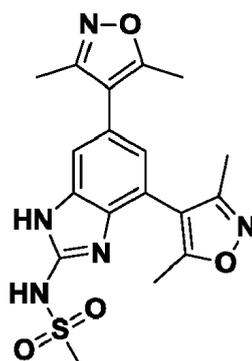
50 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. MS. m/z 401.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

#### Ejemplo 173

55 Preparación de N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-173)

60

65

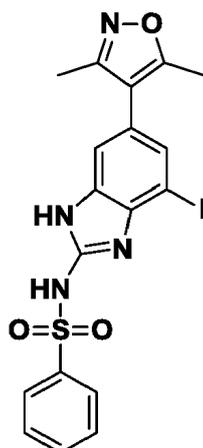


Se sintetizó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida de una manera similar a la del Ejemplo 172, sustituyendo el 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol.  
 $C_{18}H_{19}N_5O_4S$ . MS m/z 402.1 (M+1)/ $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

#### Ejemplo 174

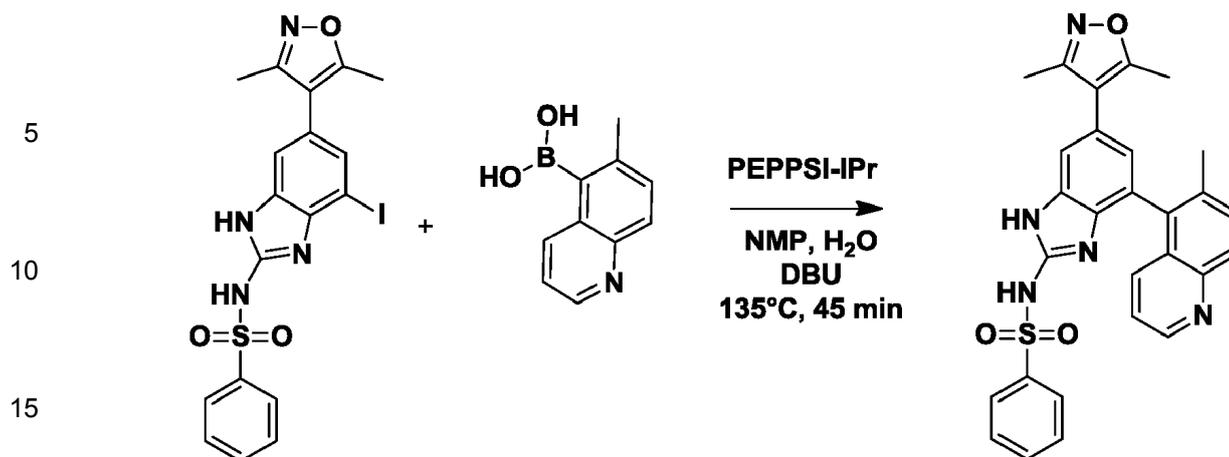
N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenosulfonamida (1020-174)

Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenosulfonamida



La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenosulfonamida se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando cloruro de bencenosulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.  
 LCMS (m/z +1) 495.1.

Paso 2: N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenosulfonamida



20 En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzenosulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 por volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad.

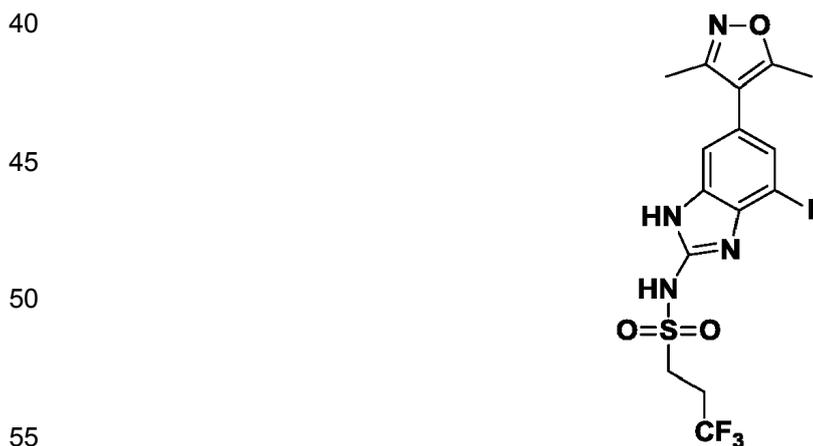
25 La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) y luego por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzenosulfonamida.

30 LCMS (m/z +1) 510.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (s, 2H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

### Ejemplo 175

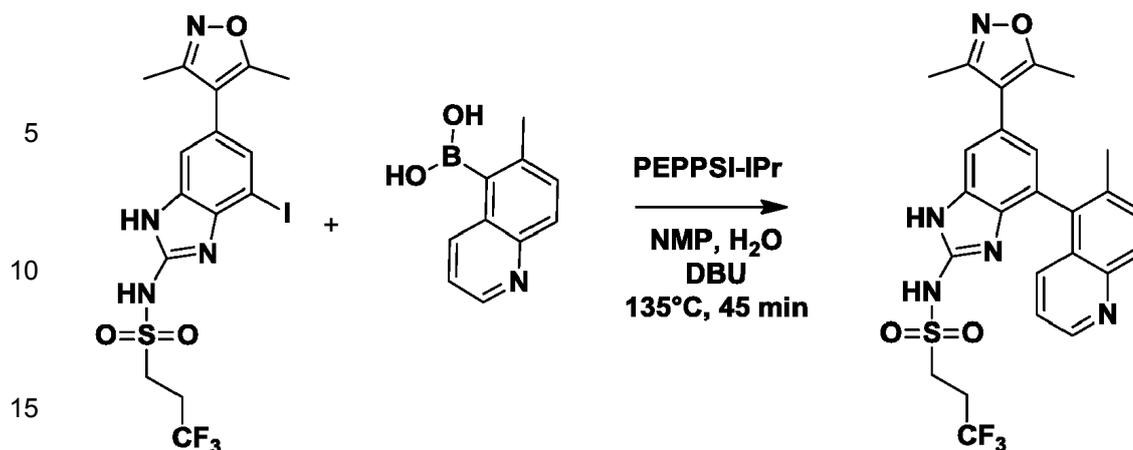
35 N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (1020-175)

40 Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida



60 La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando 3,3,3-trifluoropropano-1-cloruro de sulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2. LCMS (m/z +1) 515.0.

65 Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida



En un vial de microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida (50 mg, 0,1 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (72,73 mg, 0,39 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,09 ml, 0,58 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (6,63 mg, 0,01 mmol) y 9 ml de NMP/H<sub>2</sub>O (2:1 por volumen) y se calentó a 135° C durante 45 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo primero por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtAc como eluyente) y luego por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida.

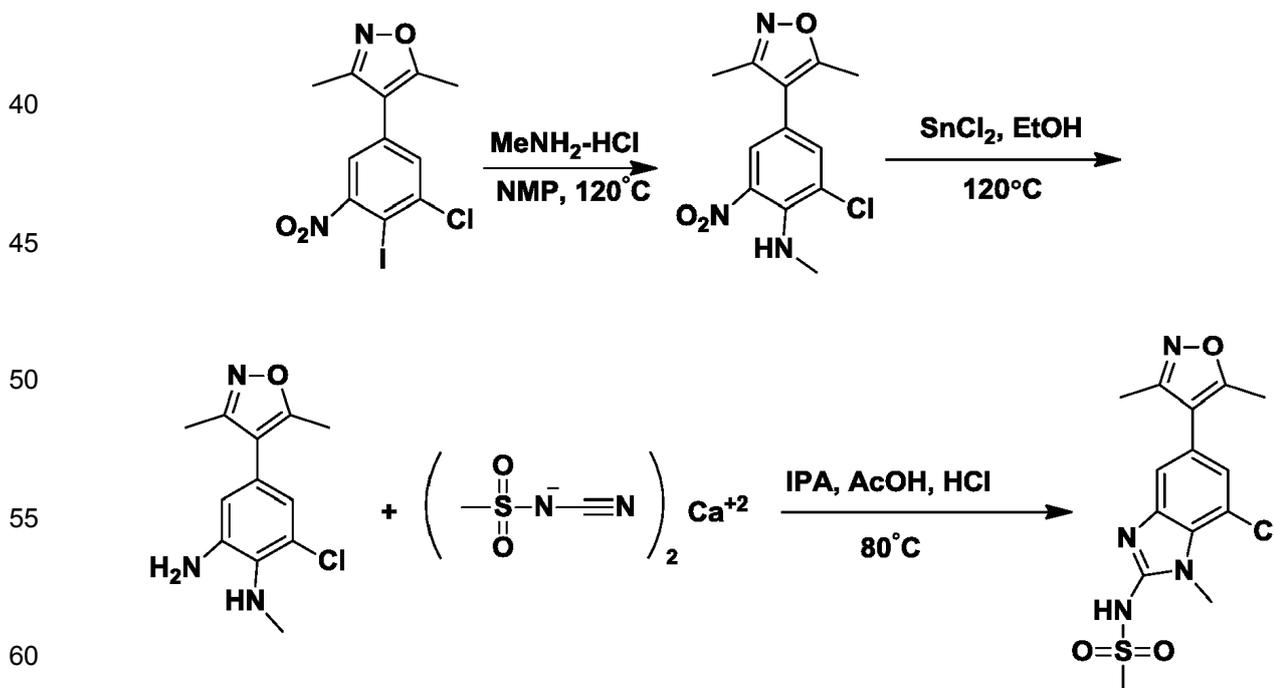
LCMS (m/z +1) 530.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.87 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 64.98 (t, J = 11.1 Hz).

30

### Ejemplo 176

N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-176)

35 Paso 1: Preparación de 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina



Se recogió 4-(3-cloro-4-yodo-5-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (4 g, 10,57 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) en un recipiente sellado. A esto se le añadió clorhidrato de metilamina (1,43 g, 21,13 mmol) y trietilamina (5,89 ml, 42,27 mmol). El recipiente se tapó y se agitó a 120° C durante 1 día. La reacción se enfrió luego a temperatura

65

ambiente y la mezcla bruta se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso y se extrajo 3x con EtAc. Los orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua y luego salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida para proporcionar 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina como un

5 LCMS (m/z +1) 281.9

Paso 2: Preparación de 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

10 Se mezclaron 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina (3,3 g, 11,7 mmol), cloruro estañoso (6,66 g, 35,1 mmol) en 100 ml de etanol en un recipiente sellado a presión y calentado a 120° C durante 1 hora. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente antes de verterla en agitación en EtAc/NaOH 1N durante 20 minutos. La reacción se extrajo luego 3x con EtAc, se lavó con NaOH 1N, agua 2x y salmuera. Los orgánicos se

15 secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se eliminaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, con Hex/EtAc como eluyente para proporcionar 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina como un sólido amarillo oscuro.

LCMS (m/z +1) 252.2

Paso 3: Preparación de N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida a partir de 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina

20 La preparación de N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida a partir de 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbenceno-1,2-diamina (420 mg, 1,67 mmol) se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando metanosulfonyl cyanamida, Ejemplo 161, pasos 1-2.

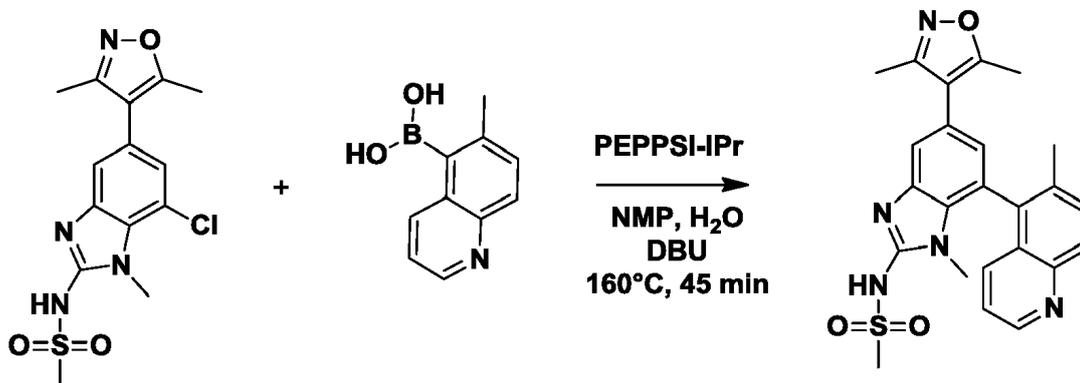
25 LCMS (m/z +1) 355.1

Paso 4: Preparación de N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida

30

35

40



45 La preparación de N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida se hizo de una manera similar a la preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropanosulfonamida usando N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida como material de partida y calentando la reacción a 160° C durante 45 minutos.

50 LCMS (m/z +1) 462.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (d, J = 8.4 Hz, 6H).

**Ejemplo 177**

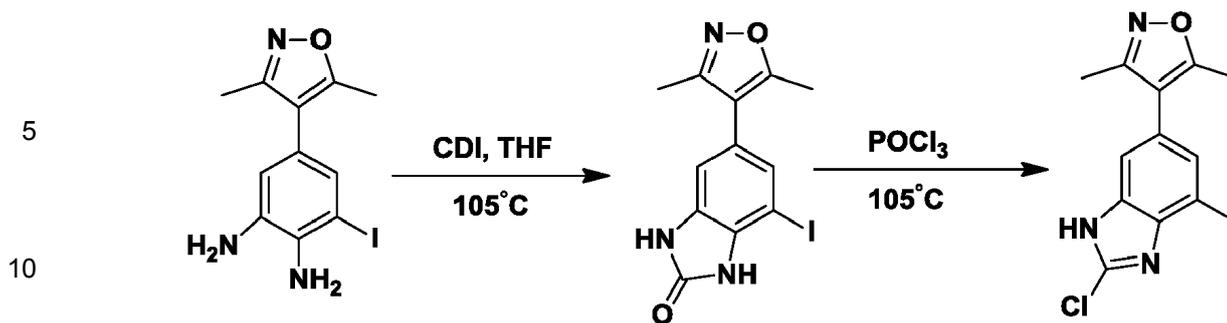
55

N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-177)

Paso 1: Preparación de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

60

65

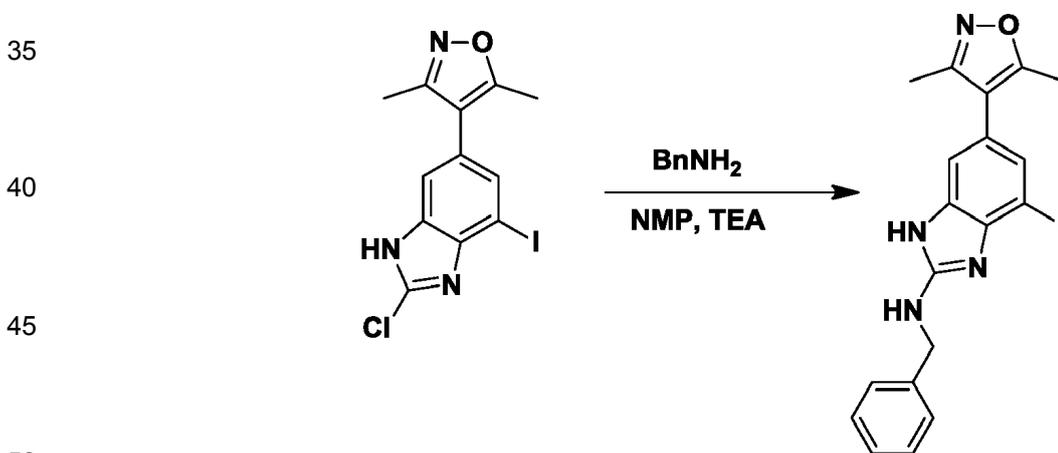


15 Se añadió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (2,5 g, 7,6 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,71 g, 16,72 mmol) a tetrahidrofurano (75 ml) en un recipiente sellado y calentado a 105° C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y después se diluyó en EtAc/H<sub>2</sub>O y se extrajo 4x con EtAc. Los orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida, luego se trituraron con un mínimo de EtAc y se filtraron para proporcionar sólidos. El proceso se repitió y los sólidos se combinaron para proporcionar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.  
20 LCMS (m/z +1) 356.0.

Paso 2: Preparación de 4-(2-cloro-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

25 Se recogió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (4,5 g, 12,67 mmol) en 100 ml de POCl<sub>3</sub> y se calentó a 105° C durante la noche. Al día siguiente se eliminó el POCl<sub>3</sub> a presión reducida. El residuo resultante se hizo azeótropo 2x con DCM y luego se obtuvo un sólido marrón amarillento. La mezcla bruta se diluyó en EtAc y agua y se extrajo 3x con EtAc. Los orgánicos se lavaron con agua luego con bicarbonato de sodio acuoso, salmuera. Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida para proporcionar 4-(2-cloro-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.  
30 LCMS (m/z +1) 374.0/376.0.

Paso 3: N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzod[imidazol]-2-amina



55 Se disolvió 4-(2-cloro-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (800 mg, 2,14 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (25 ml) y a esto se le añadió bencilamina (1,88 ml, 17,14 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,17 mmol). La reacción se selló en un recipiente a presión y se calentó a 120° C durante 1 día. En este punto, la reacción se enfrió y luego se diluyó en EtAc/cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtAc, se lavó con cloruro de amonio 2x, agua 2x, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de evaporar hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash usando Hex/EtAc como eluyente para proporcionar N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.  
60 LCMS (m/z +1) 445.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 7.34 (ddd, J = 33.2, 23.7, 7.0 Hz, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

**Ejemplo 178**

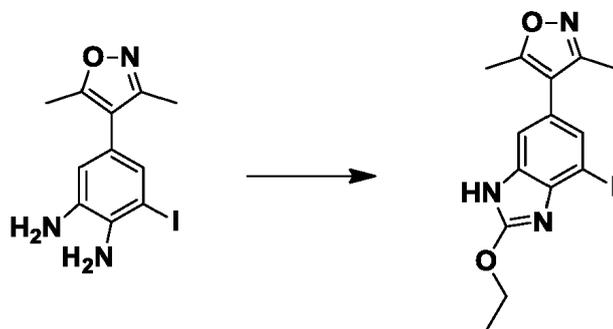
65 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-178)

Paso 1:

5

10

15



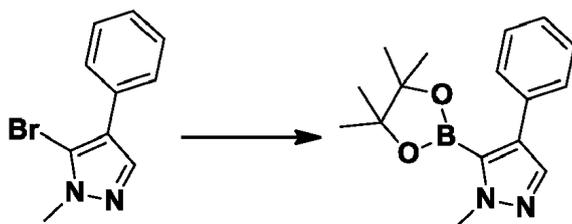
20

Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (1 g, 3 mmol) en tetraetilortocarbonato (2 ml). La mezcla de la reacción se calentó luego a 130° C durante la noche. Luego se evaporó el solvente y el residuo se purificó con cromatografía en columna combi-flash para proporcionar 1,1 g de 4-(2-etoxi-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.  $C_{14}H_{14}N_3O_2$ . 384.1 (M+1).

Paso 2:

25

30



35

40

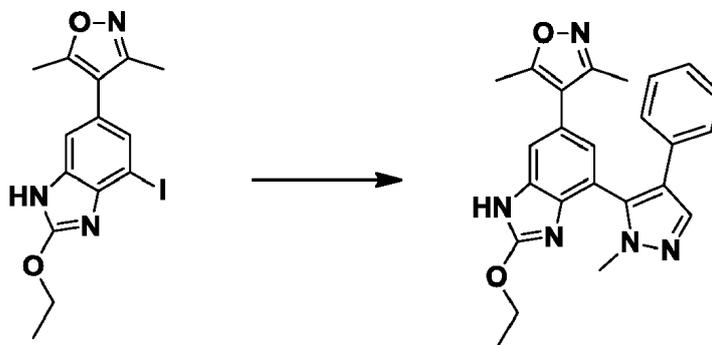
Se añadió 5-bromo-1-metil-4-fenil-1H-pirazol (87 mg, 0,37 mmol) y éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (373 mg, 1,47 mmol) a un 1,4 dioxano (2 ml). A la mezcla anterior se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0,037 mmol) y acetato de potasio (181 mg, 1,85 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó luego con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (50 mlX2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó con cromatografía en columna combi-flash (el producto salió al 45% de EtOAc/hexano) para proporcionar 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.  $C_{16}H_{21}BN_2O_2$ . 285.3 (M+1).

Paso 3:

45

50

55



60

Se añadieron 4-(2-etoxi-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,26 mmol) y 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (37 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (18 mg, 0,026 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 mg, 0,39 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 130° C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla de la reacción y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó con HPLC Prep (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

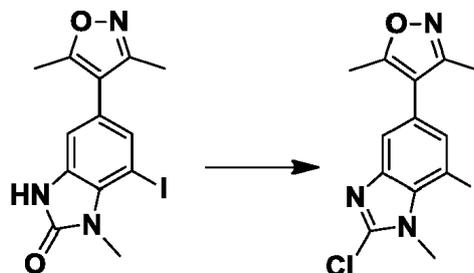
$C_{24}H_{23}N_5O_2$ . 414.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55

(d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).

### Ejemplo 179

4-(2-isopropoxi-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-179)

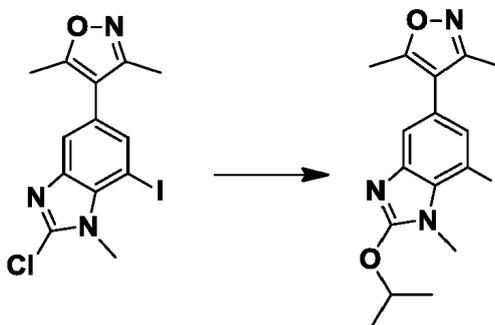
#### Paso 1:



Se añadió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (48 mg, 0,13 mmol) a  $\text{POCl}_3$  (0,1 ml) en un matraz de fondo redondo y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. El  $\text{POCl}_3$  se evaporó a continuación; el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , la capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y luego se evaporó. El residuo se secó sobre una bomba de alto vacío para proporcionar 6,9 mg de 4-(2-cloro-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ . 388,1 (M+1).

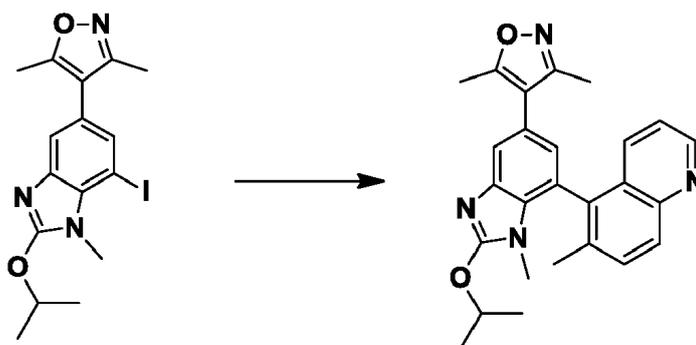
#### Paso 2:



Se disolvió 4-(2-cloro-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (46 mg, 0,12 mmol) en isopropanol (2 ml), a la solución se le añadió isoproponóxido de sodio (195 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 h. El solvente se evaporó luego y el residuo se purificó con HPLC prep. para proporcionar 14 mg de 4-(7-yodo-2-isopropoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$ . 412,1 (M+1).

#### Paso 3:

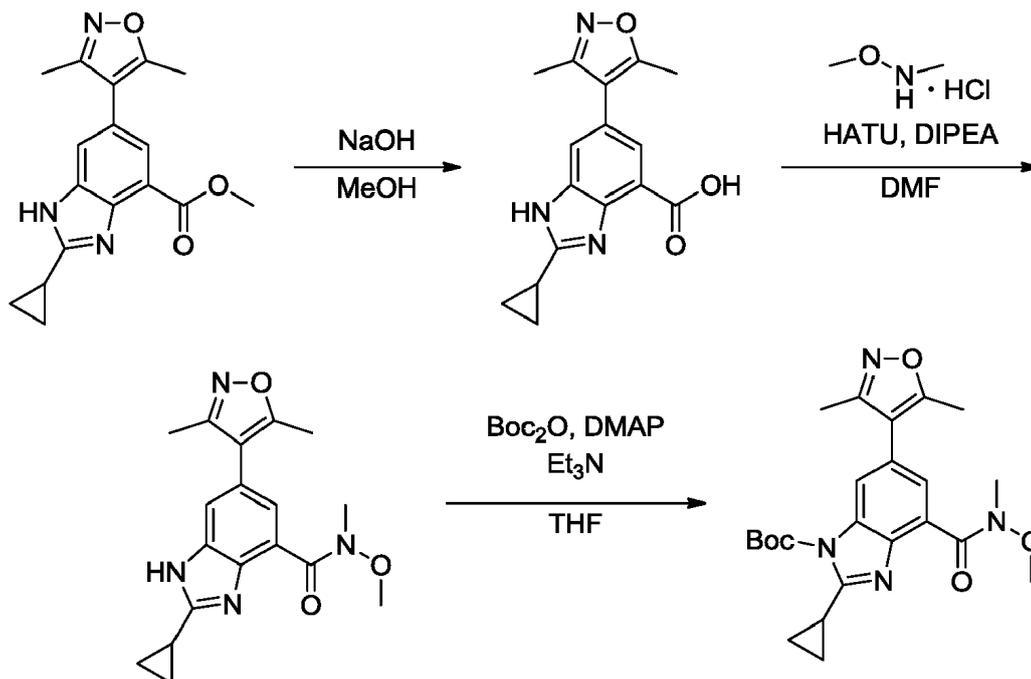


Se añadieron 4-(7-yodo-2-isopropoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (13 mg, 0,03 mmol) y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (26 mg, 0,14 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2

ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (3 mg, 0,004 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg, 0,16 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 130° C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla de la reacción y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó con HPLC Prep (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 4-(2-isopropoxi-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 427.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.37-1.34 (m, 6H).

### Ejemplo 180

(4-clorofenil)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-180)



#### Paso 1:

Del Ejemplo 101, paso 4, se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,61 mmol) en MeOH (5 ml) y NaOH (2M, 1,6 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó luego a pH 7 con HCl IN y el precipitado se recogió por filtración al vacío para dar ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (329 mg, 69%) como un polvo blanco.

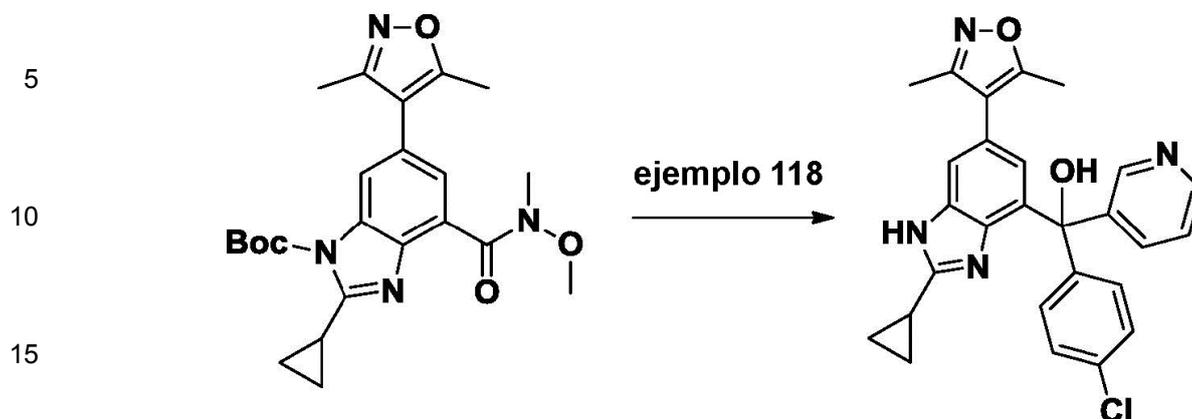
#### Paso 2:

Ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (284 mg, 0,95 mmol) en DMF (10 ml) con HATU (581 mg, 2 mmol) durante 15 minutos, luego se añadió sal de HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (0,28 g, 3 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 4 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo con EtOAc 4 veces, se evaporó el solvente orgánico, se purificó con una columna Combi-Flash, el producto salió al 100% de EtOAc, rendimiento cuantitativo de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida.

#### Paso 3:

Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (500 mg, 1,47 mmol) en THF, a la solución se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (641 mg, 2,94 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,14 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (36 mg, 0,29 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se completó la reacción. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se evaporó el solvente orgánico, se purificó con una columna Combi-Flash. El producto salió al 70% de EtOAc/hexano para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (563 mg, 87%) como un sólido blanco.

Pasos 4 y 5:



20 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando cloruro de 4-clorofenilmagnesio en lugar de cloruro de fenilmagnesio.

25  $C_{27}H_{23}ClN_4O_2$  471.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (dd,  $J$  = 15.4, 3.5 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (d,  $J$  = 27.1 Hz, 5H).

25

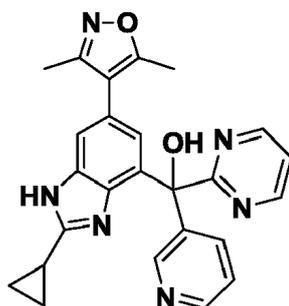
**Ejemplo 181**

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-181))

30

35

40



45 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando bromuro de 3-piridilmagnesio en lugar de cloruro de fenilmagnesio en el paso 1 y 2-pirimidil-litio en el paso 2.

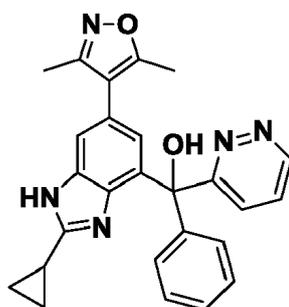
45  $C_{25}H_{22}N_6O_2$  439.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.69 - 8.57 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 10.6, 5.7 Hz, 4H), 6.84 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.28 (d,  $J$  = 28.3 Hz, 4H).

**Ejemplo 182**

50 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridazin-3-il)metanol (1020-182)

55

60

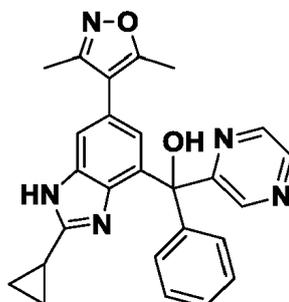


65 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol ó de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando 2-piridazinil-litio en el Paso 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.32 - 9.14 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (s, 4H).

### Ejemplo 183

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirazin-2-il)metanol (1020-183)

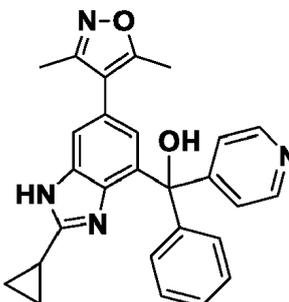


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando 2-pirazinolitio en el Paso 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 6H), 6.78 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.34 (d,  $J$  = 24.7 Hz, 4H).

### Ejemplo 184

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridin-4-il)metanol (1020-184)

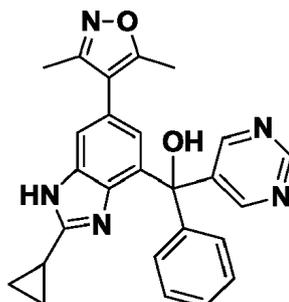


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando 4-piridinil-litio en el Paso 2.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$  438.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 - 8.64 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.55 (m, 1H) 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.32 (br,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 1.25 (br, 2H).

### Ejemplo 185

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol (1020-185)

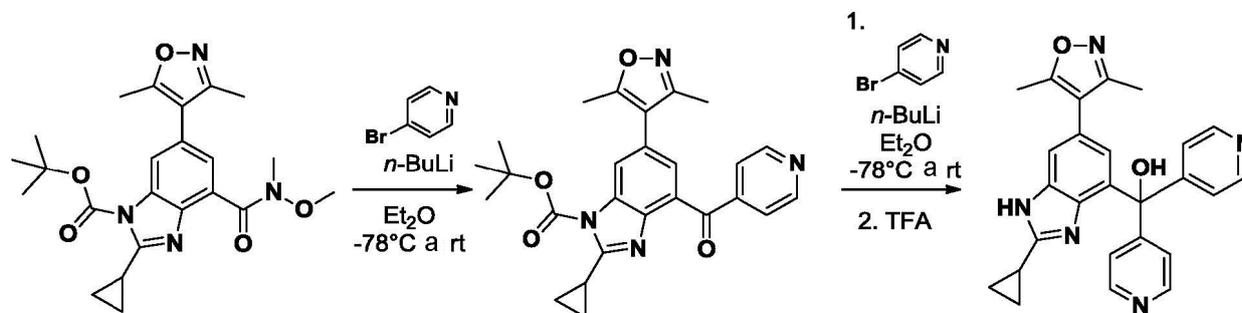


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 112 usando 5-pirimidinil-litio en el Paso 2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  438.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.55 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.47 - 7.23 (m, 6H), 6.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 24.4$  Hz, 4H).

### Ejemplo 186

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanol (1020-186)



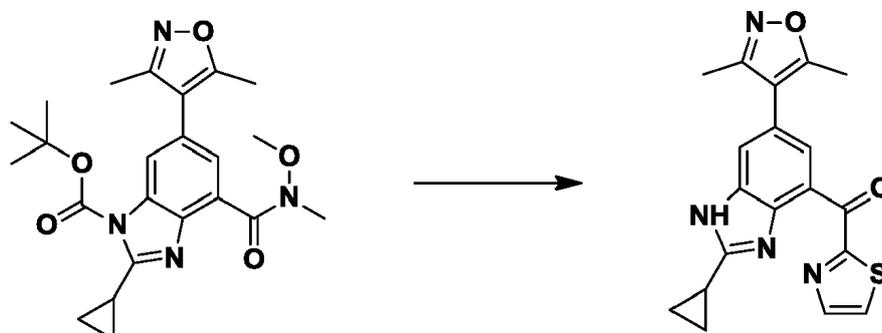
Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanol usando 4-bromopiridina en éter en un de una manera similar a la del Ejemplo 112, pasos 1-2.

$C_{26}H_{23}N_5O_2$ . MS. 438.1 (M+1).  $^1H$  NMR ( $MeOH-d_4$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.56 (td,  $J = 8.6, 4.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H).

### Ejemplo 187

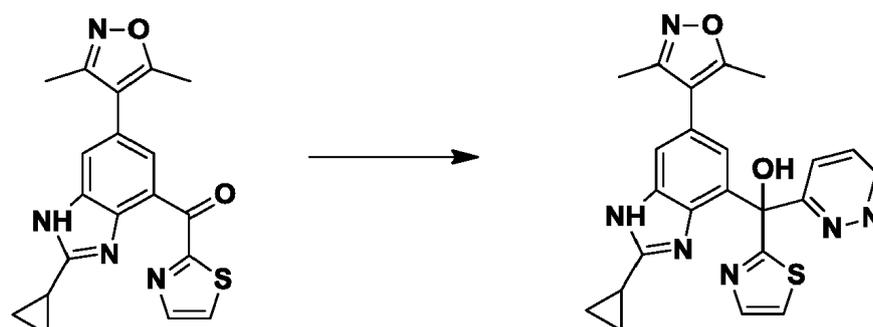
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-187)

Paso 1:



Se disolvió tiazol (0,35 g, 4 mmol) en 5 ml de THF, se puso el matraz de reacción en un baño de hielo seco-acetona a  $-78^\circ C$ , a la solución transparente se añadió nBuLi (2,55 ml, 1,6 M en hexano, la mezcla de la reacción se agitó a  $-78^\circ C$  durante 1 h, luego se añadió la solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en 2 ml de THF a la mezcla de la reacción anterior a  $-78^\circ C$ . La temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con agua, el solvente se evaporó y el residuo se purificó con combi-flash para proporcionar 500 mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanona.

Paso 2:



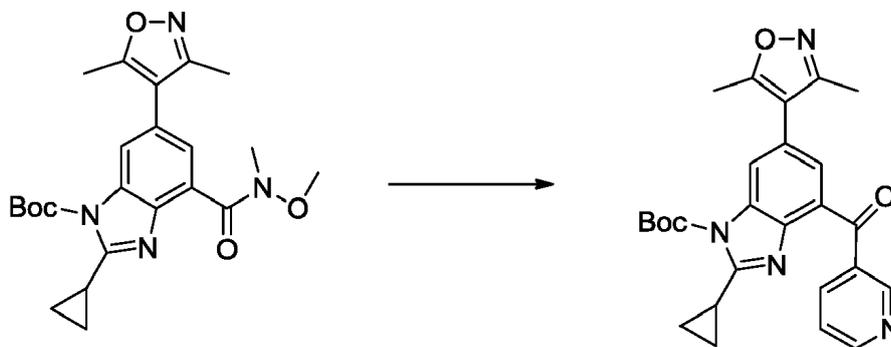
Se disolvió piridazina (52 mg, 0,65 mmol) en 2 ml de THF, se puso el matraz de reacción en un baño de hielo seco-acetona a  $-78^{\circ}\text{C}$ , a la solución transparente se añadió TMP-MgCl-LiCl (0,365 ml, 1,0 M en hexano/tolueno), se dejó que la temperatura se calentase hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de la reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, a la mezcla de la reacción se añadió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(Tiazol-2-il)metanona (50 mg, 0,1 mmol) en THF a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se evaporó el solvente orgánico y luego se purificó con HPLC preparativa. Luego, se añadió 1 ml de TFA a la fracción de HPLC pura del producto y el solvente se evaporó a  $50^{\circ}\text{C}$ , el residuo se purificó de nuevo con HPLC Prep para proporcionar 13 mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ . 445.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.29-9.17 (m, 1H), 8.07-7.82 (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.63 (tt,  $J = 8.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.64-1.47 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H).

### Ejemplo 188

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-188)

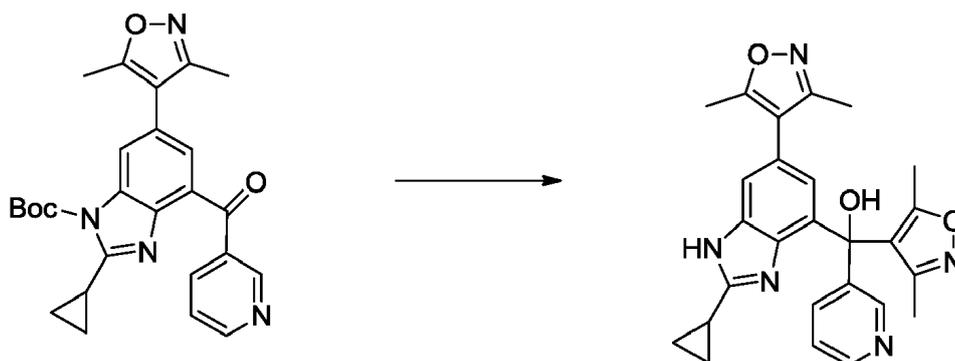
Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,68 mmol) en THF (30 ml) se añadió a una solución de 3-piridinilMgCl (2 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución se le añadió 3-piridinilMgCl (2 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron 0,25 mmol adicionales de 3-piridinilMgCl y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexano) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ . MS.  $m/z$  459.0.  $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.92 (dd,  $J = 2.2, 0.9$  Hz, 1H), 8.79 (dd,  $J = 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 8.0, 5.0, 2.8$  Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (s, 9H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol

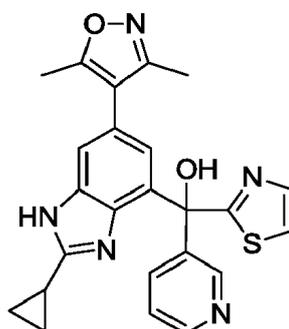


A una solución de 3,5-dimetilisoxazol (446 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) se le añadió butillitio (96 mg, 1,5 mmol, 1,6 M en THF) y la solución se agitó a -78° C durante 1 h. A la solución se le añadió una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (69 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml) a -78°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub> al 0-5%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol.

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. MS m/z 456.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 4H).

### Ejemplo 189

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-189))

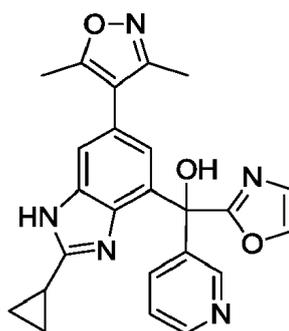


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol usando tiazol. de una manera similar a la del Ejemplo 188.

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol:  
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. MS m/z 444.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H).

### Ejemplo 190

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol (1020-190))



Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol usando oxazol de una manera similar a la del Ejemplo 188.

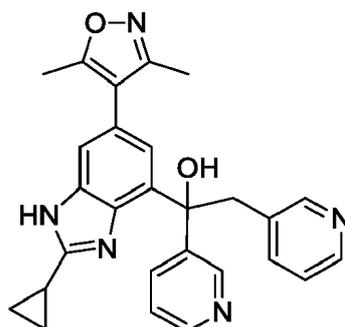
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol:  
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. MS m/z 428.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 1H), 8.10 - 7.84 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H).

### Ejemplo 191

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol (1020-191)

5

10



15

Se sintetizó 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol usando 3-picolina de una manera similar a la del Ejemplo 188.

20

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol:  
 $C_{27}H_{25}N_5O_2$ . MS m/z 452.1 (M+1).  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.77 - 8.63 (m, 2H), 8.55 - 8.44 (m, 2H), 8.14 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.84 (ddd,  $J = 15.5, 8.2, 5.4$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J = 10.0, 1.3$  Hz, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 2.50 (dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (td,  $J = 6.9, 6.3, 3.9$  Hz, 2H).

25

### Ejemplo 192

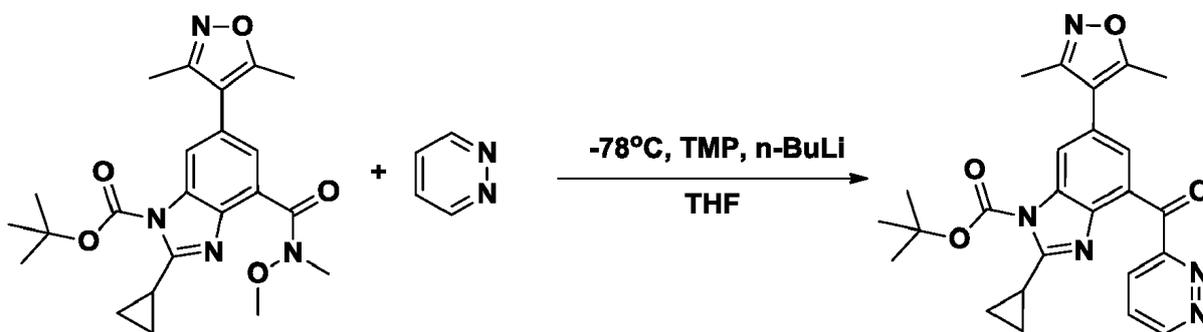
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-192)

30

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazina-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

35

40



45

A un matraz seco a la llama que contenía THF y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,6 ml, 9,6 mmol) a  $-78^\circ C$ , se añadió gota a gota n-BuLi (5,9 ml, 9,5 mmol, 1,6 M). Después de 15 minutos de agitación, se añadió piridazina (0,66 ml, 9,1 mmol). La solución se dejó agitar durante 15 minutos, seguido de la adición de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,1 mmol). La solución se dejó agitar durante 30 minutos, luego se retiró del baño frío para calentar a temperatura ambiente. Una vez completa, la solución se inactivó con DI  $H_2O$  y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazina-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 52% de rendimiento).

50

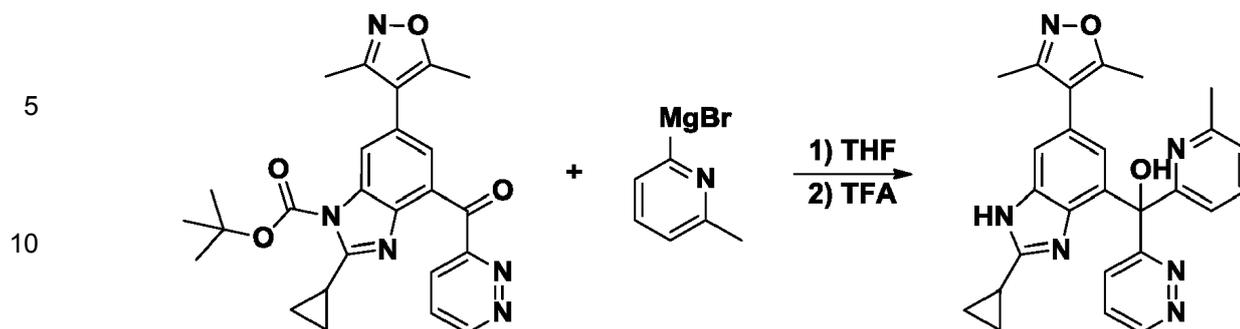
$C_{25}H_{25}N_5O_4$ . MS. m/z 460.5 (M+1).

55

Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol

60

65

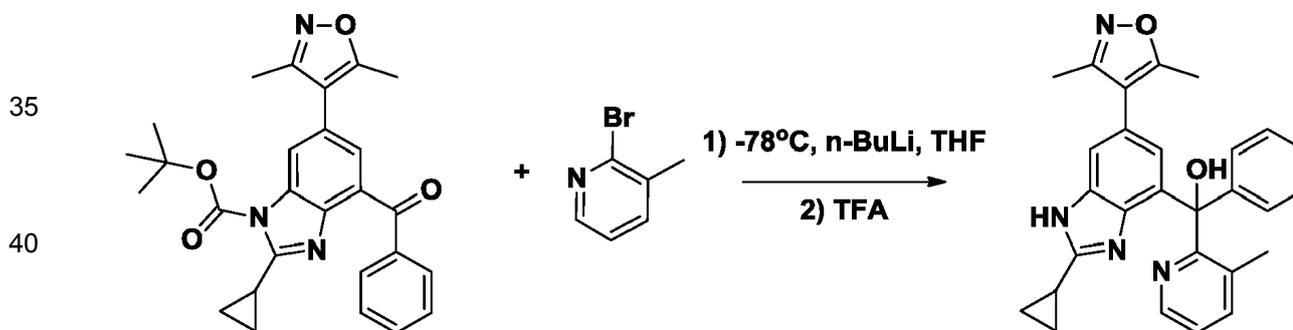


15 A un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazina-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) se añadió bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (1,3 ml, 0,33 mmol, 0,25 M). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completa, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol.

20 C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 443.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9.09 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 4H).

### Ejemplo 193

30 Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-193)



45 Usando el producto intermedio del Ejemplo 112, paso 1, a un matraz secado a la llama que contenía THF y 2-bromo-3-metilpiridina (56 mg, 0,33 mmol) se añadió n-BuLi (0,41 ml, 6,6 mmol) gota a gota a -78° C. La solución se dejó agitar durante 15 minutos, seguido de la adición de 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en 2 ml de THF. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol.

50 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 451.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.39 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.08 (d, J = 8.1 Hz, 4H).

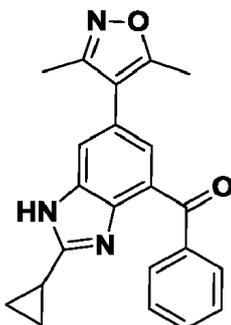
### Ejemplo 194

60 Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona (1020-194)

65

5

10



15

Se obtuvo (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona del Ejemplo 193. En este caso, se recuperó y caracterizó el material de partida desprotegido.

$C_{22}H_{19}N_3O_2$ . MS. m/z 358.4 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J=18.5, 11.1$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (d,  $J=8.1$  Hz, 4H).

20

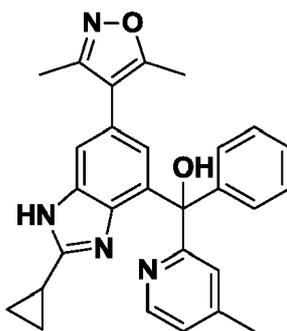
### Ejemplo 195

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-195)

25

30

35



40

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 193, sustituyendo 2-bromo-3-metilpiridina por 2-bromo-4-metilpiridina.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . MS. m/z 451.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $dmso$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J=37.9$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=51.4$  Hz, 1H), 7.49 - 7.03 (m, 8H), 6.78 (d,  $J=63.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 0.95 (s, 4H).

45

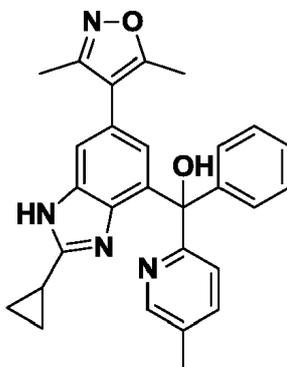
### Ejemplo 196

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-196)

50

55

60



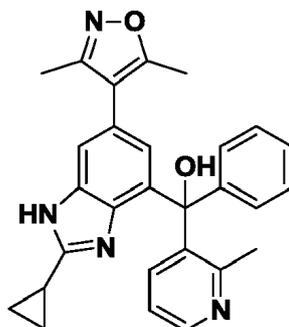
65

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 193, sustituyendo 2-bromo-3-metilpiridina por 2-bromo-5-metilpiridina.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . MS. m/z 451.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 7H), 6.33 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.11 (dd,  $J = 18.3, 7.0$  Hz, 4H).

### 5 Ejemplo 197

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanol (1020-197)

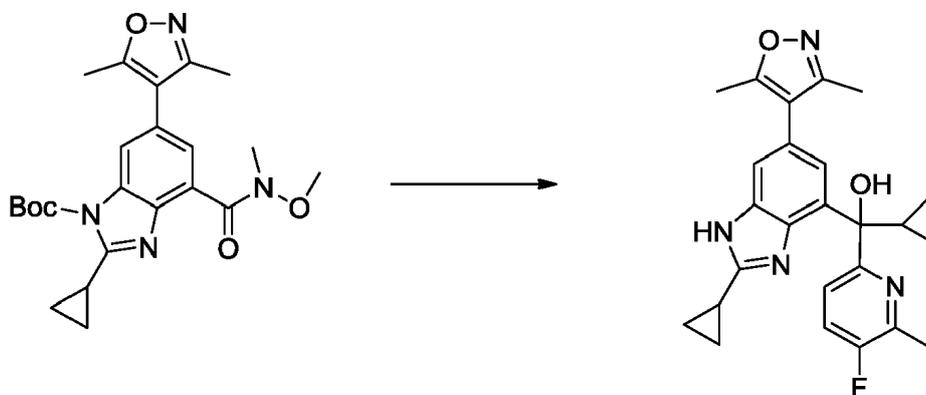


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 193, sustituyendo 2-bromo-3-metilpiridina por 3-bromo-2-metilpiridina.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$ . MS. m/z 451.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, dmsO)  $\delta$  8.33 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (dt,  $J = 16.0, 7.6$  Hz, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.10 - 0.89 (m, 4H).

### Ejemplo 198

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1020-198)



#### Paso 1:

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridina (345 mg, 1,82 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió iPrMg-Cl/LiCl (0,187 g, 1,8 mmol, 1 M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,227 mmol) en THF (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con  $NH_4Cl$  ac. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en  $CH_2Cl_2$ ), luego EtOAc al 0-60% en hexano) para dar un producto intermedio de cetona (30 mg) que se disolvió en 2-metil-THF (2 ml) para la siguiente reacción.

#### Paso 2:

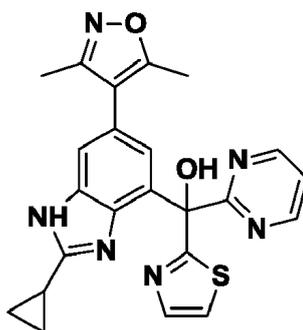
A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridina (93 mg, 0,49 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió iPrMg-Cl/LiCl (50 mg, 0,49 mmol, 1M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la solución se le añadió una solución de cetona preparada anteriormente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con una de  $NH_4Cl$  acuoso y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se

eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar un producto protegido con N-Boc que se disolvió en THF (2 ml), TFA (2 ml) y agua (0,1 ml). La solución se calentó a 50° C durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5)-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol.

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. MS m/z 435.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.72 (ddd, *J* = 8.7, 3.6, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.18 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.40 (dddd, *J* = 14.2, 7.4, 5.6, 3.9 Hz, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

### Ejemplo 199

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-199)

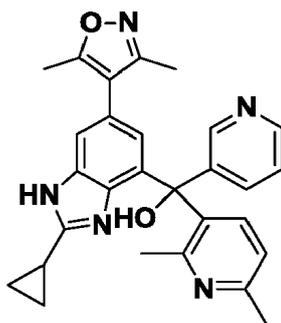


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 198.

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. 445.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 2H).

### Ejemplo 200

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanol (1020-200)



Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 198.

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. 466.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31 (bs, 1H), 6.88 (bs, 2H), 6.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.13-1.01 (m, 4H).

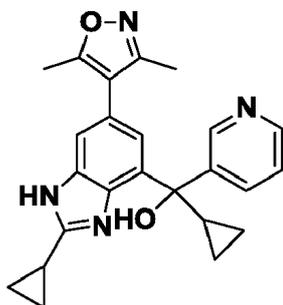
### Ejemplo 201

Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-201)

5

10

15



20

Se sintetizó ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 198.

$C_{24}H_{24}N_4O_2$ , 401.1 (M+1),  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.70 (dd,  $J = 1.2, 6.4$  Hz, 1H), 8.42 (tt,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 4H).

### Ejemplo 202

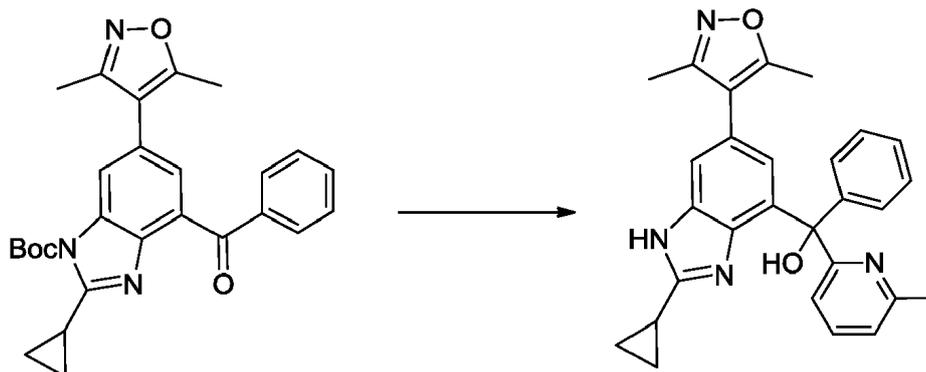
25

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-202)

30

35

40



45

En un matraz que contiene 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se añade THF (5 ml) y se le añade bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,6 ml, 0,66 mmol, 6 equiv., THF 0,25 M, Rieke Metals). Después de la finalización, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua,  $NH_4Cl$  saturado. Después de secarse con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (como un racemato).

50

LCMS (m/z +1) 467.23

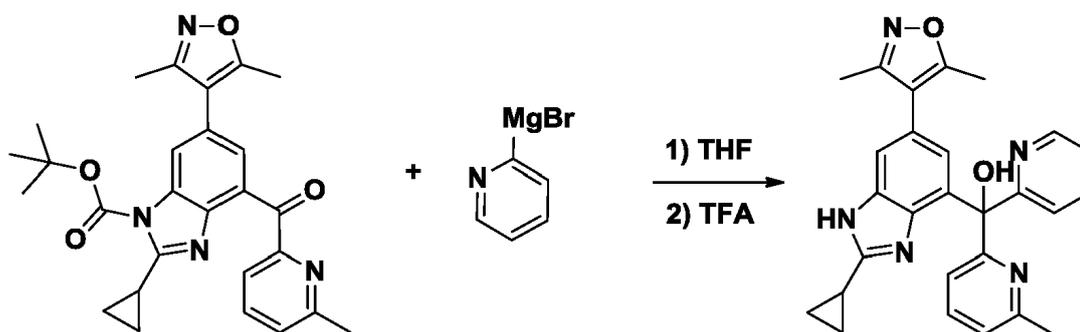
### Ejemplo 203

55

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-203)

60

65

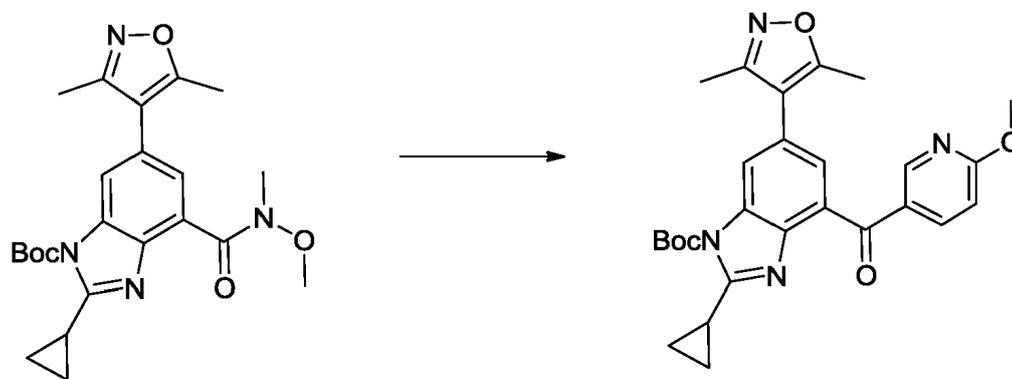


A un matraz secado a la llama que contenía THF y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpicolinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (45md, 0,095 mmol) se añadió bromuro de (piridin-2-il)magnesio (2,3 ml, 0,57 mmol). La solución se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completa, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanol. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 452.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.18 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.9 Hz, 4H).

### Ejemplo 204

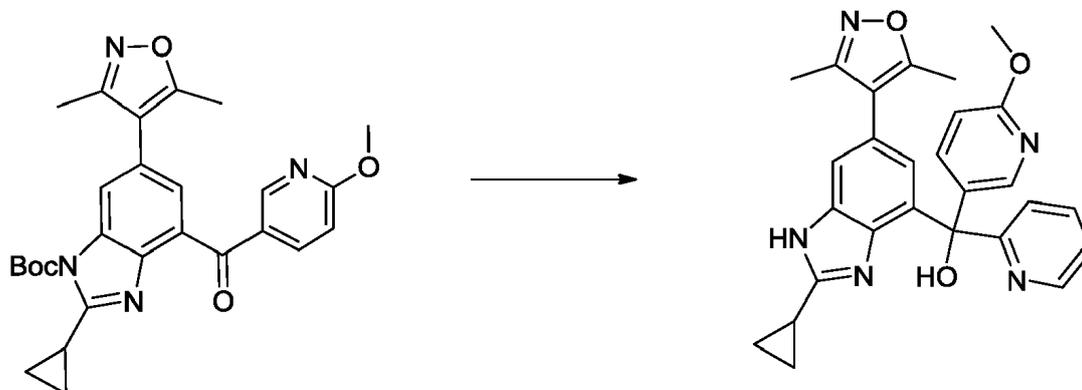
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-204)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



Un matraz que contenía 5-bromo-2-metoxipiridina (705 µl, 5,45 mmol, 4 equiv.) y MeTHF (10 ml) se enfrió a -78° C antes de añadir BuLi (3,41 ml, 5,45 mmol, 4 equiv.). Después de 30 min, se añadió a la mezcla de la reacción 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,36 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (4 ml). Una vez completada, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La cromatografía flash en columna se llevó a cabo para 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 49%, 7/3 EtOAc/Hex). LCMS (m/z+1) 489.48

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol



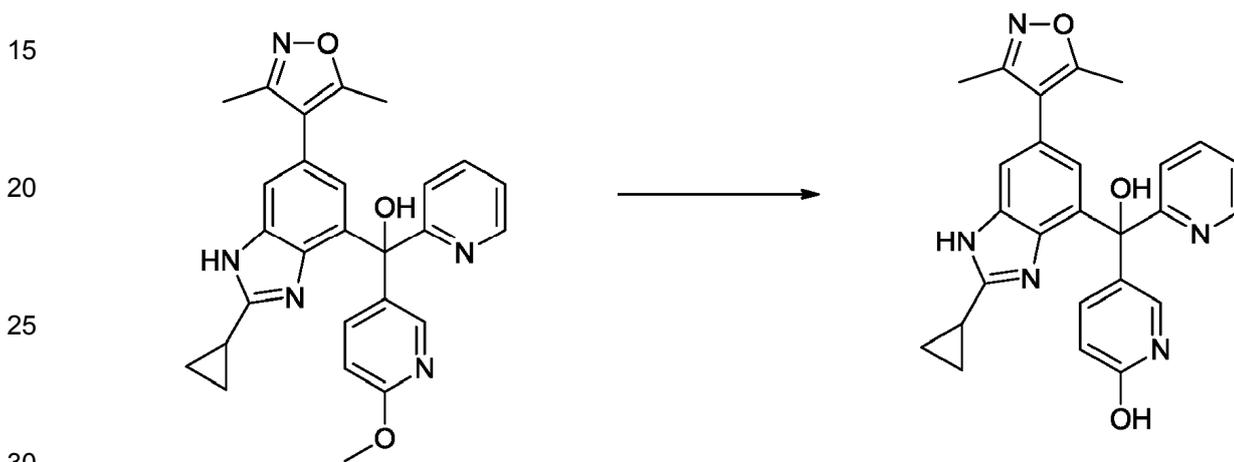
En un matraz que contenía 2-bromopiridina (110 µl, 1,15 mmol, 8 equiv.) se añadió MeTHF (5 ml) y a ello se le añadió BuLi (720 µl, 1,15 mmol, 8 equiv.) lentamente a -78° C. Después de 45 minutos, se añadió lentamente 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ml) a la reacción. Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con

EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (como un racemato).

5 LCMS (m/z +1) 468.23. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.62 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 2H), 7.72 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.67 - 2.49 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.26 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -78.08.

### 10 Ejemplo 205

5-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (1020-205)



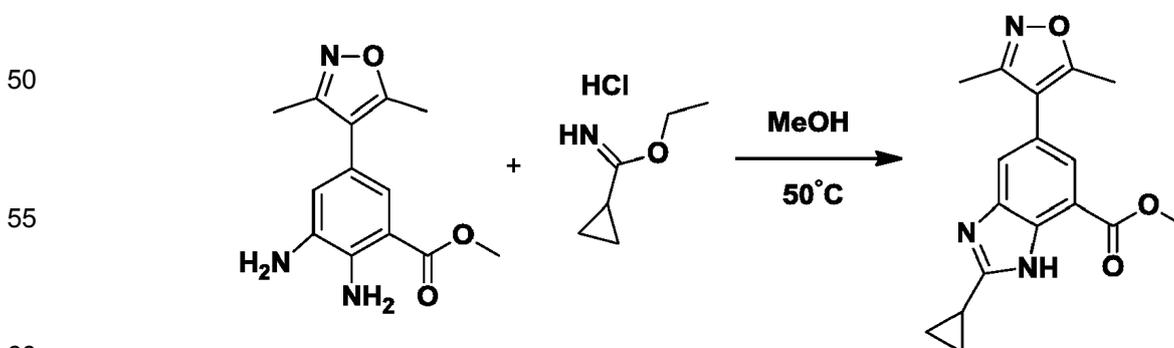
En un vial de microondas que contiene (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (35 mg, 0,075 mmol, 1 equiv.) se añade THF (5 ml) y a esto se le añade HCl (1 ml, 1N). La reacción se calentó a 100°C durante 30 min. Después de completarse, la reacción se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 5-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (como un racemato).

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.61 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.63 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.17 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -77.94.

### 45 Ejemplo 206

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-206)

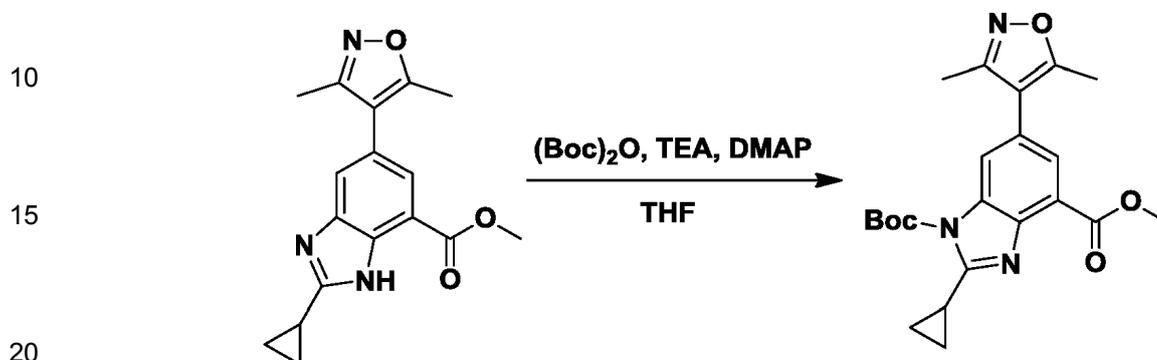
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzordimidazol-7-carboxilato de metilo



65 Se añadió 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (10 g, 0,038 mol) a MeOH (50 ml) y a esto se le añadió clorhidrato de etil ciclopropanocarbimidato (8,6 g, 0,057 mol) y se calentó a 50° C durante 3 horas. Los solventes se eliminaron luego a presión reducida y los residuos se co-evaporaron con tolueno (2x), se disolvieron en EtAc, los sólidos se filtraron y los extractos orgánicos se lavaron con agua y luego los solventes se

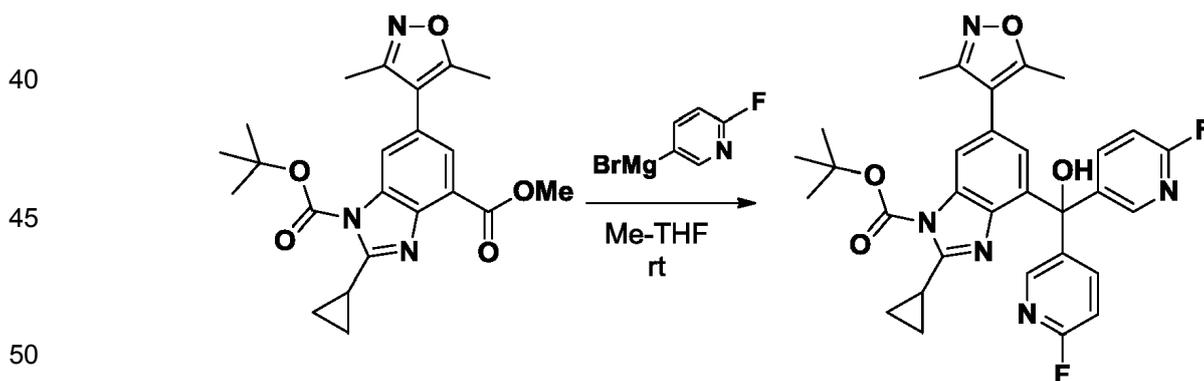
eliminaron a presión reducida para proporcionar 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (11,3 g, 94%).  
 .LCMS (m/z +1) 312.1

5 Paso 2: Preparación de 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo



25 Se recogió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (24 g, 77,09 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y a esto se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (33,65 g, 154,17 mmol), 4-(dimetilamino) piridina (1,88 g, 15,42 mmol) y finalmente trietilamina (32,23 ml, 231,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. En este punto, los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó en EtAc/cloruro amónico acuoso. El material se extrajo 3x con EtAc, se lavó con cloruro de amonio, agua, salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando Hex/EtAc como eluyente. Los solventes se eliminaron a presión reducida para dar un sólido amarillento. El material se trituró en Et<sub>2</sub>O mínimo y se filtró y se secó al aire para proporcionar 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un sólido blanco puro. (28,0 g, 88%).  
 LCMS (m/z +1) 411.7. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.80 (ddd, J = 8.2, 5.7, 3.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.24 - 1.00 (m, 4H).

35 Paso 3: Preparación de 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



55 Se trató 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo [d] imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo con bromuro de 2-fluoropiridina-5-magnesio (0,062 M en Me-THF, 3,8 ml, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de una preparación acuosa, el material bruto se purificó mediante una purificación por HPLC para dar 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.  
 C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. MS. 574.2 (M+1).

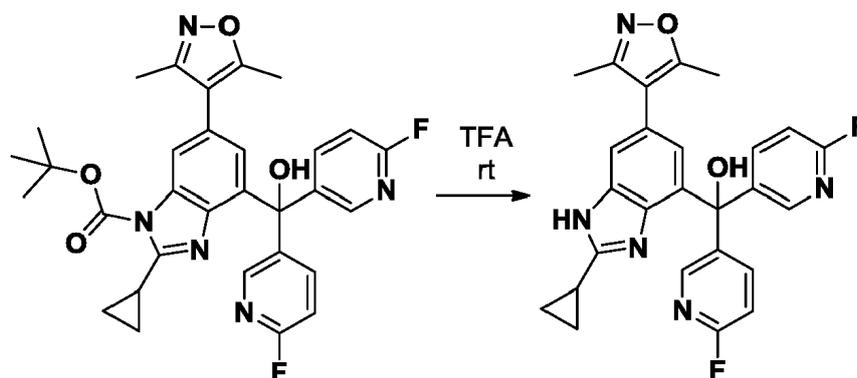
60 Paso 4: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol

65

5

10

15



20

Luego se trató 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil--2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de 1-*terc*-butilo con TFA a temperatura ambiente durante 1 h y 15 min. Después de eliminar el TFA a presión reducida, el material se purificó por HPLC para dar el (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol.

$^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 7.95 (td,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H).

## 25 Ejemplos 207 y 208

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(4-fluorofenil)metanol (1020-207) y (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (1020-208)

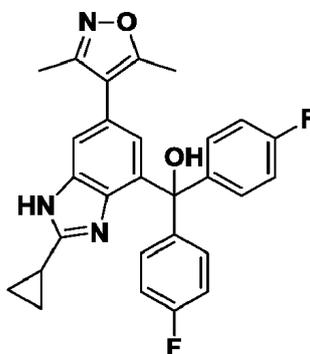
30

Los dos compuestos anteriores se sintetizaron de una manera similar a la del Ejemplo 206, Pasos 3-4, usando bromuro de 4-fluorofenil magnesio.

35

40

45



50

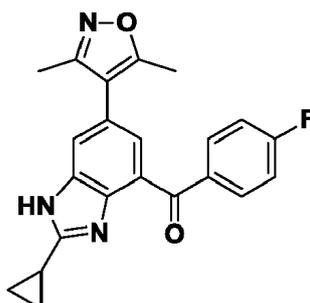
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(4-fluorofenil)metanol:  
 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . MS. 472.1 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 9.6, 6.1$  Hz, 4H), 7.11 (t,  $J = 9.6$  Hz, 4H), 6.70 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 2H).

Hz, 4H), 6.70 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H) .

55

60

65



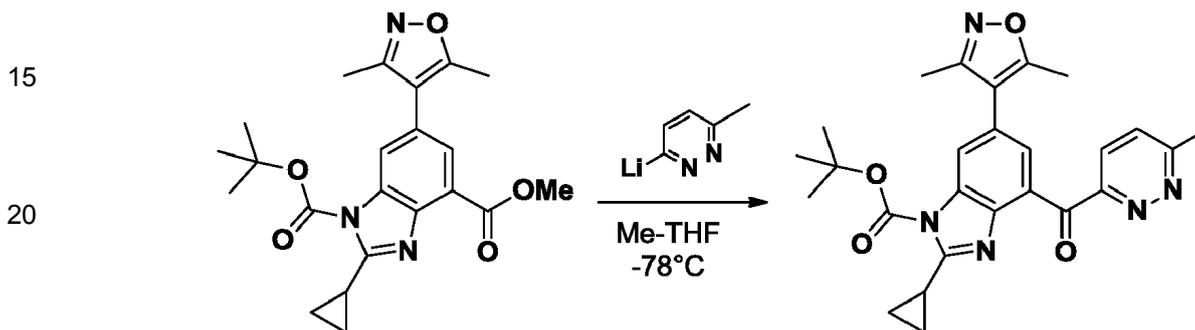
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanona:  
 $C_{22}H_{18}FN_3O_2$ . MS. 376.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 9.6, 6.1$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 2H).

5

**Ejemplo 209**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona (1020-209)

10 Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazina-3-carbonil)-1H-benzor[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



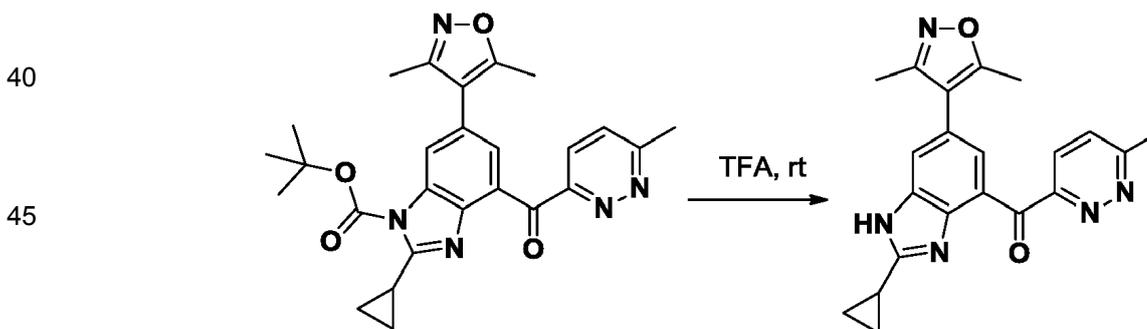
25

A una solución de tetrametilpiperidina (68,7 mg, 0,486 mmol, 4 equiv) en Me-THF (1 ml) se le trató con BuLi (1,4 M en hexano, 0,49 ml, 0,486 mmol, 4 equiv) a  $-78^\circ C$ . Después de 15 minutos, a la solución se le añadió 3-metilpiridazina (57,2 mg, 0,608 mmol, 5 equiv.) en Me-THF (3 ml). Después de 1 h de agitación, se añadió 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (50,0 mg, 0,122 mmol) a  $-78^\circ C$ . Después de un tratamiento acuoso, la mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna y HPLC preparativa para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazina-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30

$C_{26}H_{27}N_5O_4$ . MS. 474.2 (M+1).

35 Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona



50

Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazina-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo con TFA a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona.

55

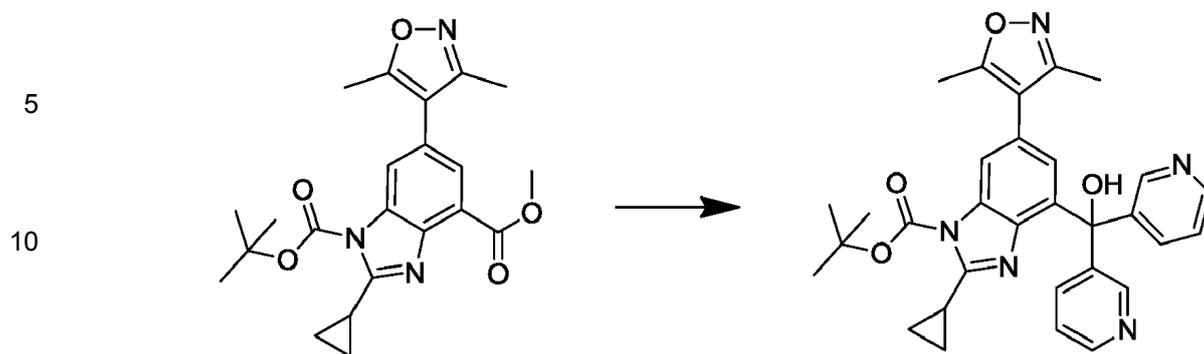
$C_{21}H_{19}FN_5O_2$ . MS. 374.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 4H).

**Ejemplo 210**

60 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)piridina (1020-210)

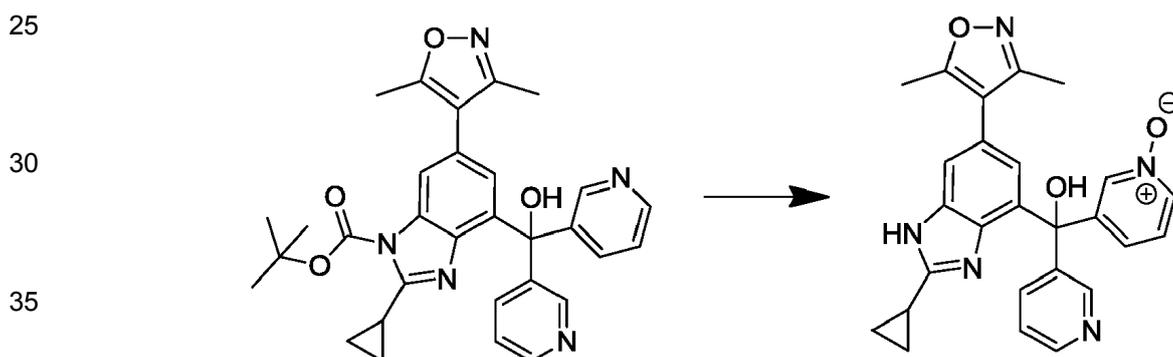
Paso 1

65



20 Se hizo reaccionar 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,15 g) con 3-MgCl-piridina (exceso, Novel, 0,25 M) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Después de añadir MeOH (1 ml), los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (m/z +1) 438.2 (fragmento original-Boc)

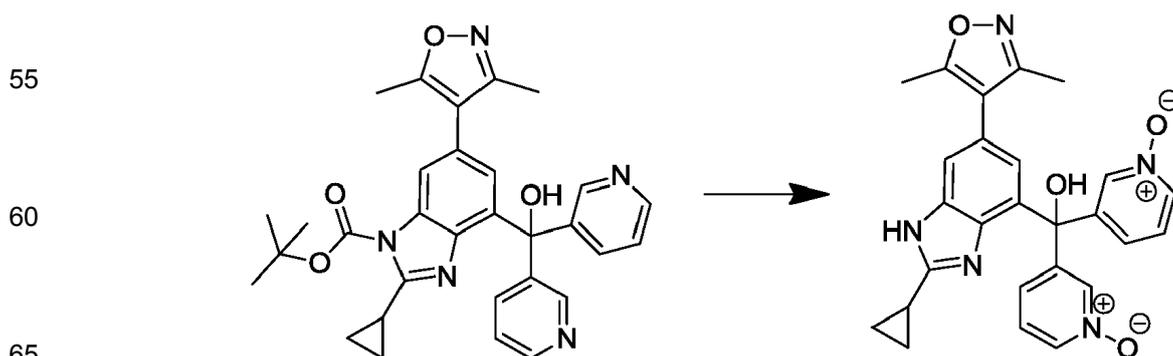
### Paso 2



40 El sustrato (0,057 g) se sometió a MCPBA (0,037 g) en MeOH/DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se eliminaron, el residuo se disolvió en TFA y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)piridina. También se aisló el bis-N-óxido, ver más abajo. LCMS (m/z +1) 454.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) 8.63 - 8.53 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 6.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.43 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).

### Ejemplo 211

50 3,3'-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metileno)bis(piridina 1-óxido) (1020-211)



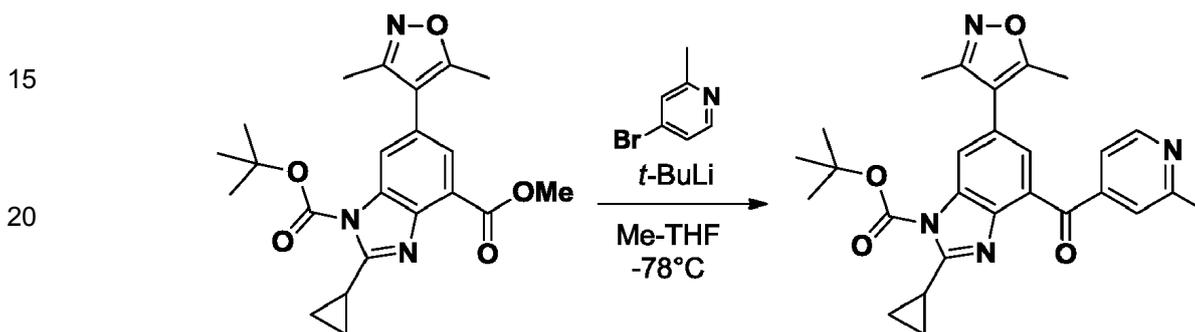
LCMS (m/z +1) 569.8. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) 8.842 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dt, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.52 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 2H).

5

**Ejemplo 212**

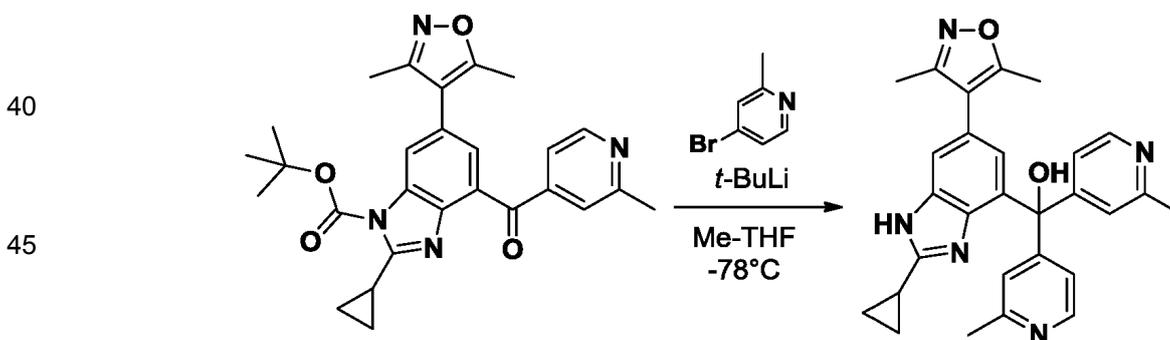
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona (1020-212)

10 Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Se trató una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (41,8 mg, 0,243 mmol, 4 equiv.) en Me-THF (1 ml) con t-BuLi (1,7 M en hexano, 0,14 ml, 0,243 mmol, 4 equiv.) a -78° C. Después de 10 minutos a la solución se añadió 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (25,0 mg, 0,061 mmol) en Me-THF (2 ml). Después de 1 h de agitación, se trató la mezcla de la reacción. La mezcla en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc/hexano del 35% al 60%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. MS. 473.2 (M+1).

35 Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-4-il)metanol



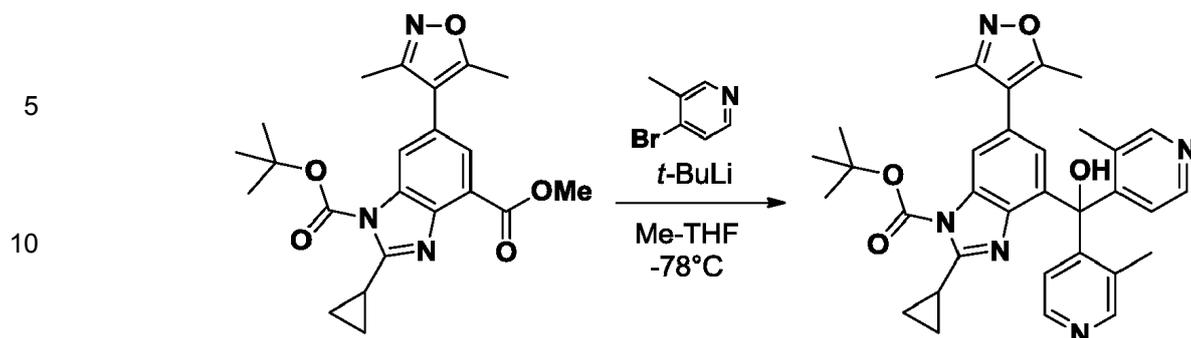
55 El 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se volvió a someter a condiciones similares a las preparación del presente producto intermedio para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-4-il)metanol. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. MS. 466.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H).

**Ejemplo 213**

60 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol (1020-213)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

65

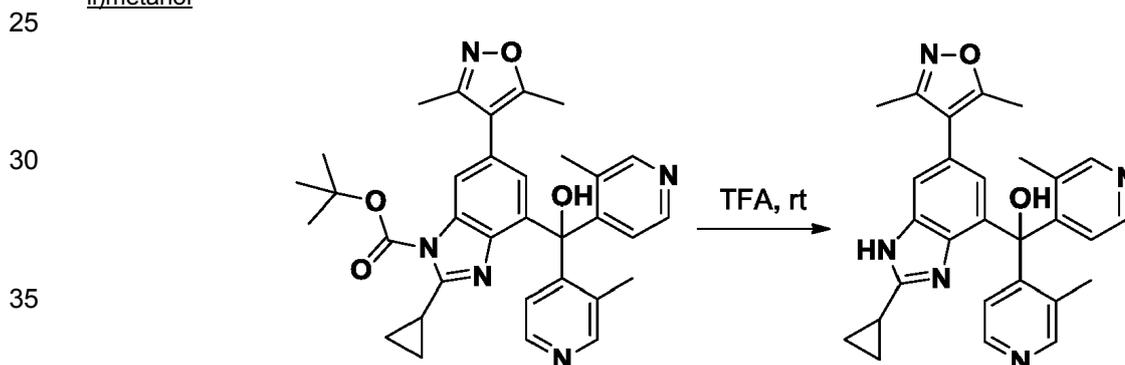


20

Se trató una solución de 4-bromo-3-metilpiridina (167,2 mg, 0,972 mmol, 8 equiv.) en Me-THF (1 ml) con t-BuLi (1,42 M en hexano, 0,68 ml, 0,972 mmol, 8 equiv.) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de 10 minutos, a la solución se le añadió 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (50,0 mg, 0,122 mmol) en Me-THF (2 ml). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se trató la mezcla de la reacción. La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. Para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ . MS. 566.3 (M+1).

25

Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol



45

Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. con TFA a temperatura ambiente para obtener (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol.  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . MS. 466.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  8.70 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.61 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.45 - 1.26 (m, 4H).

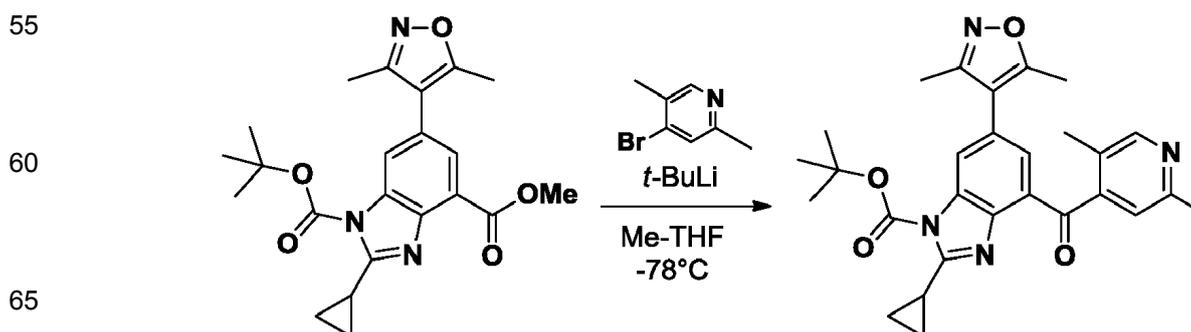
#### Ejemplo 214

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona (1020-214)

50

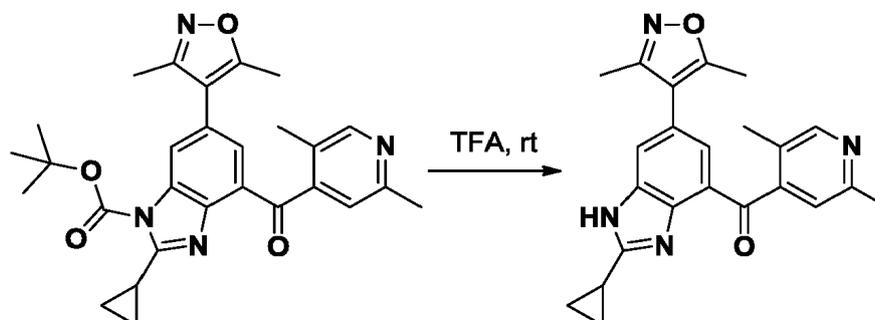
Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona de una manera similar la Ejemplo 209, pasos 1-2.

Paso 1:



$C_{33}H_{35}N_5O_4$ . MS. 566.3 (M+1).

Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona

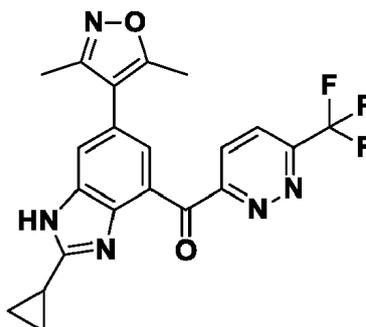


$C_{23}H_{22}N_4O_2$ . MS. 378.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 4H).

#### Ejemplo 215

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanona (1020-215)

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanona de una manera similar a la del Ejemplo 209, pasos 1-2.

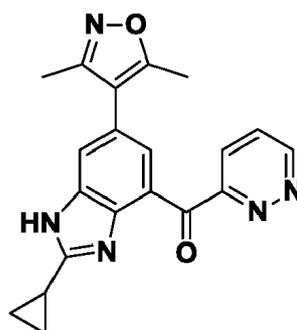


$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ . MS. 428.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 4H).

#### Ejemplo 216

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanona (2010-216)

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanona de una manera similar a la del Ejemplo 209, pasos 1-2.



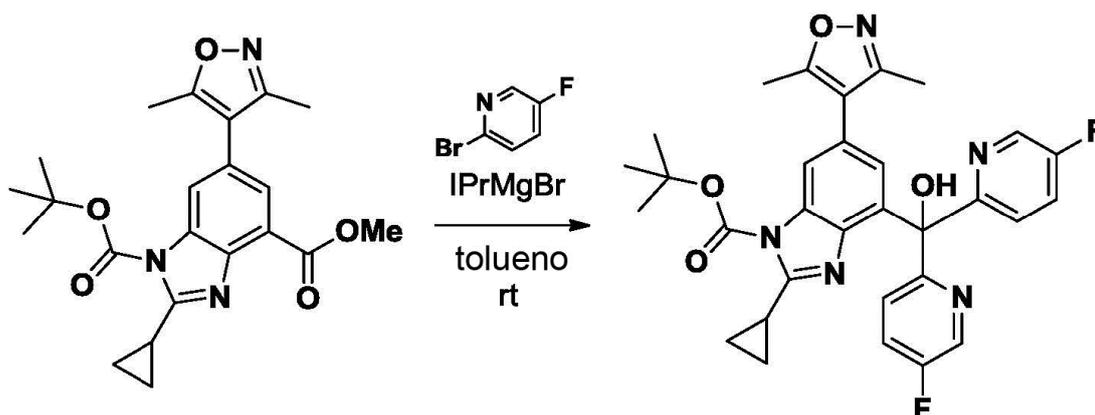
$C_{20}H_{17}F_3N_5O_2$ . MS. 360.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d,  $J =$

9.0 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 4H)

### Ejemplo 217

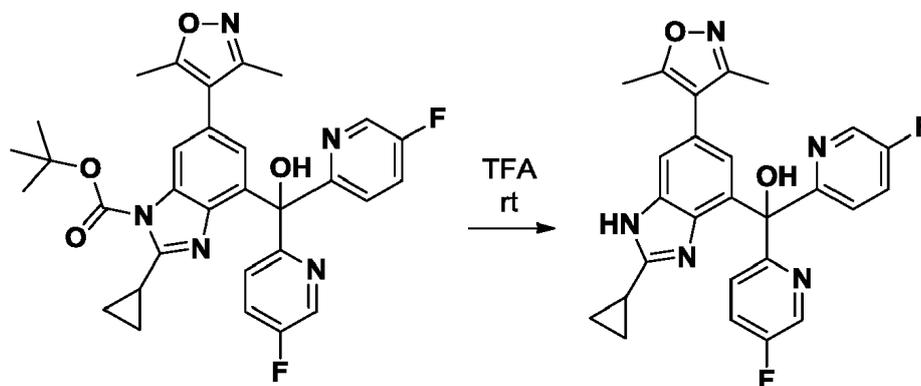
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (2010-217)

Paso 1: Preparación de 4-(bis(5-fluoropiridin-2-(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se trató 4-fluoruro-2-bromopiridina (128,3 mg, 0,729 mmol, 10 equiv.) con bromuro de isopropil magnesio (2M, THF, 0,33 ml, 0,656 mmol, 9 equiv) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de la reacción se le añadió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (50,0 mg, 0,175 mmol) en tolueno (1 ml) en la habitación temperatura. Después de 18 h de agitación, se trató la mezcla de la reacción. La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. para dar 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.  $C_{31}H_{29}F_2N_5O_2$ . MS. 574.2 (M+1).

Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol



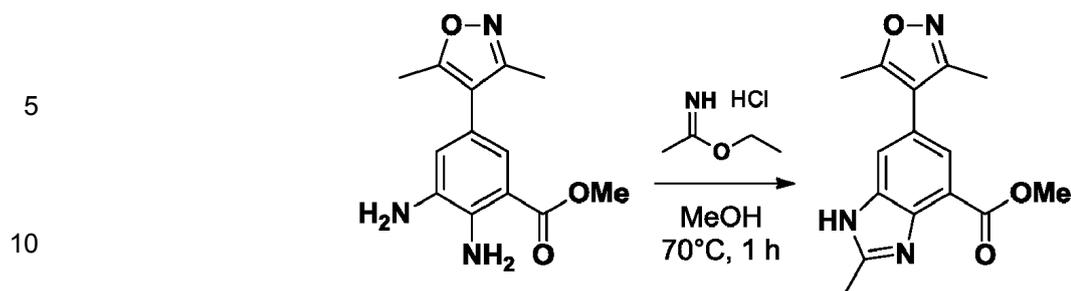
Se trató 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo con TFA (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el TFA, la mezcla se purificó mediante HPLC prep. y una cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano del 50 al 100%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ . MS. 474.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.6, 4.3$  Hz, 1H), 7.64 (td,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H).

### Ejemplo 218

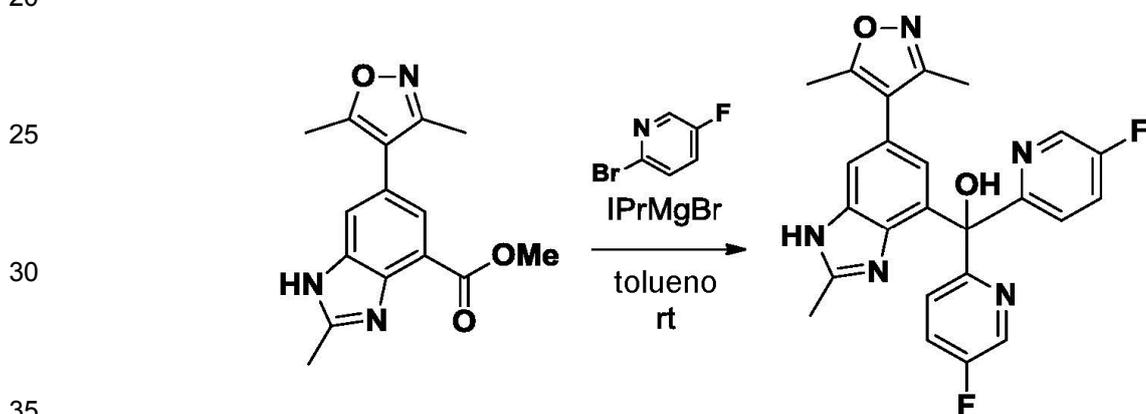
(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (1020-218)

Paso 1: Preparación de N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida



15 Se trató 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (351,8 mg, 1,346 mmol) con clorhidrato de etil acetimidato en MeOH a 70° C durante 1 h. Después de un tratamiento acuoso, la mezcla bruta se purificó por una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano del 20 al 40%) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. MS. 286.1 (M+1).

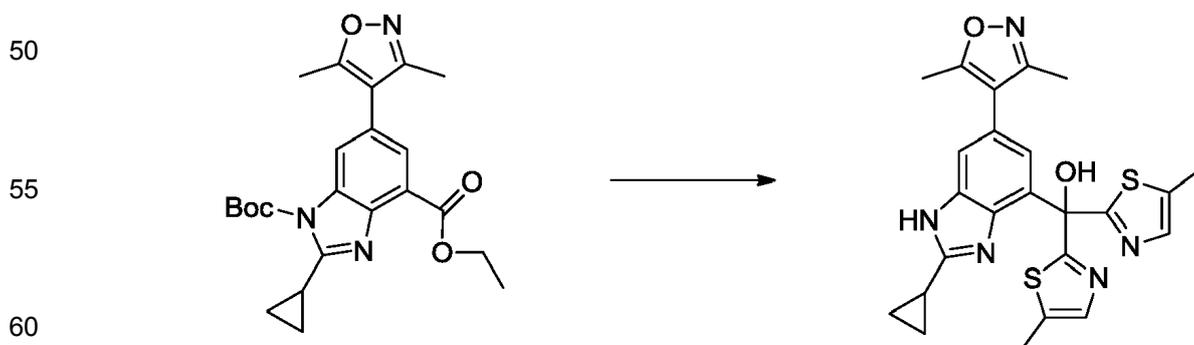
20 Paso 2: Preparación de (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol



40 Se trató 4-fluoro-2-bromopiridina (308,4 mg, 1,753 mmol, 10 equiv.) con bromuro de isopropilmagnesio (2M, THF, 0,789 ml, 1,58 mmol, 9 equiv) en tolueno (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de la reacción se le añadió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (50,0 mg, 0,175 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación, se trató la mezcla de la reacción. La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. para dar (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. MS. 448.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.18 (s, 2H).

#### 45 Ejemplo 219

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (1020-219)



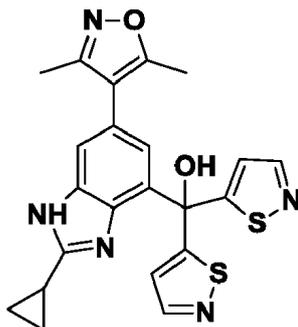
65 A una solución de 5-metiltiazol (170 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se le añadió butyllitio (96 mg, 1,5 mmol) y la solución se agitó a -78° C durante 1 h. A la solución de 4-etil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (212 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución del

litiato preparado anteriormente a temperatura ambiente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-50%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . MS m/z 478.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 24.1$  Hz, 3H), 7.12 (s, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 4H).

### Ejemplo 220

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-220))

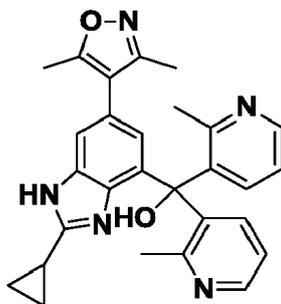


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 219.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ . 449.9 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H).

### Ejemplo 221

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanol (1020-221)

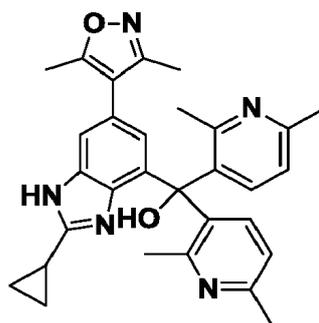


Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 219.

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . 466.2 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (bs, 3H), 6.38 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 2H).

### Ejemplo 222

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (1020-222)

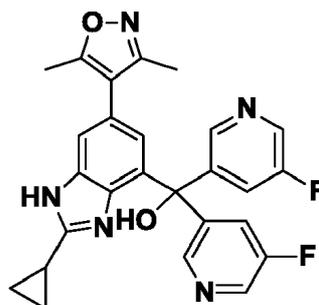


15 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 219.

$C_{30}H_{31}N_5O_2$ . 494.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.87-7.85 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.10-1.09 (m, 2H).

20 **Ejemplo 223**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-223)



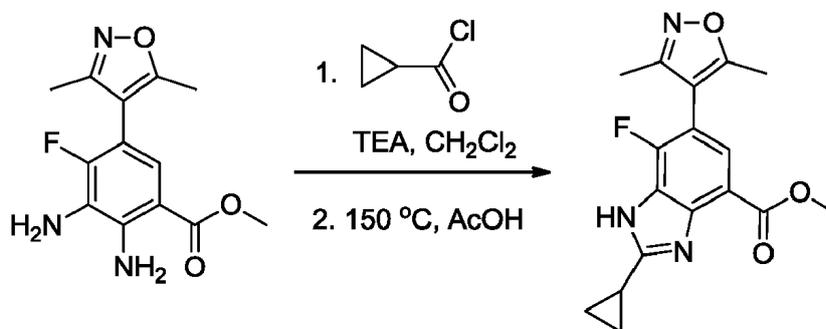
40 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 219.

$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ . 474.0 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 8.32 (t,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.39-1.38 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H).

45 **Ejemplo 224**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-224)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo



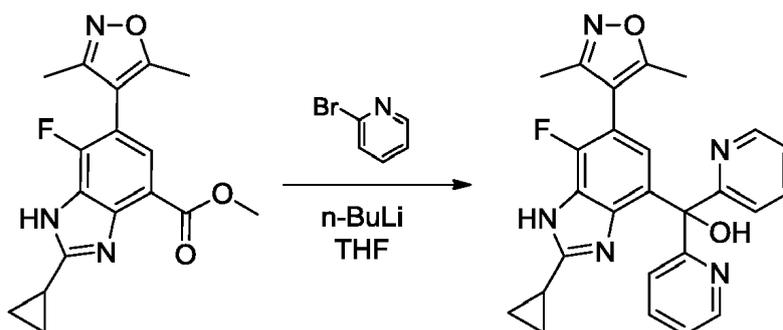
65 A un matraz que contiene metil-2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato (500 mg, 1,95 mmol, 1 equiv.) se añade 1,2 DCE (20 ml, 0,1 M) y DIPEA (1,0 ml, 5,87 mmol, 3 equiv.). A 0 °C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (198  $\mu$ l, 3,4 mmol, 1,1 equiv.). Después de una hora, la reacción estaba completa. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y  $NH_4Cl$  saturado. Después de secar con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró

hasta la sequedad y se usó en la siguiente reacción como 2-amino-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo bruto.

En un vial de microondas se colocó 2-amino-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo y se le añadió ácido acético (10 ml) y se calentó en el microondas a 150° C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo con Hexanos-EtOAc para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (535 mg, 85%) como un polvo marrón claro.

LCMS (m/z + 1) 330.04

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

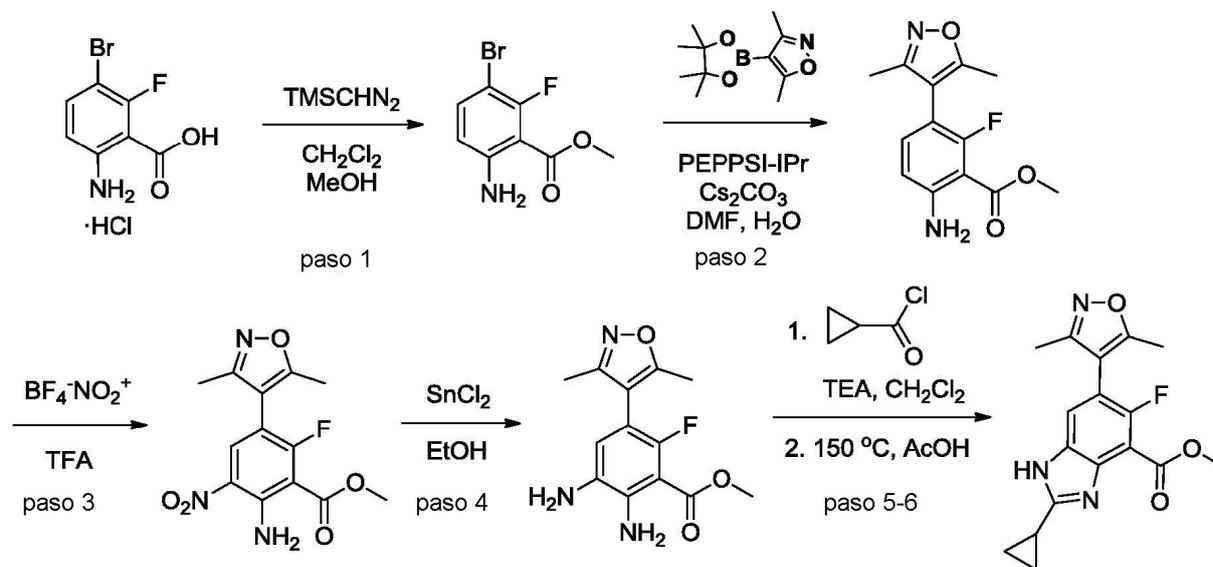


Un matraz que contiene 2-bromopiridina (135 µl, 1,37 mmol, 7 equiv.) y THF (3 ml) se enfría a -78° C antes de añadir BuLi (0,86 ml, 1,37 mmol, 7 equiv.). Después de 30 minutos, el 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,197 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF (2 ml) se añade a la mezcla de la reacción. Después de la finalización, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

LCMS (m/z+1) 455.48. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.62 (ddd, J = 5.1, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 9.5, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dq, J = 8.0, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.67 (m, 0H), 2.37 (td, J = 8.9, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.46 - 1.14 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -77.94, -132.51.

### Ejemplo 225

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-225)



Paso 1: 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo

En un matraz con ácido 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoico. sal de HCl., (6000 mg, 22 mmol, 1 equiv.), DCM (75 ml) y MeOH (20 ml) se añade trimetilsilildiazometano (22 ml, 44 mmol, 2 equiv.) lentamente durante 5 minutos. Después de una hora, la reacción se inactivó con IN HCL (3 ml) y se concentró al vacío. Se añade DCM y la reacción se lava con una solución de bicarbonato de sodio y agua y solución de NH<sub>4</sub>Cl. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. El material se usa tal como está sin purificación adicional para 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.20 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 6.37 - 6.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Cloroformo-d) δ -99.18 (d, J = 7.0 Hz).

Paso 2: 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

Se agitaron 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5100 mg, 20,56 mol, 1 equiv), éster pinacol de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (6880 mg, 30,84 mmol, 1,5 equiv.), Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1155 mg, 1,03 mmol, 0,05 equiv.), carbonato de cesio (20098 mg, 61,68 mmol, 3 equiv.) en 150 ml de DME: H<sub>2</sub>O (2:1) y se calentaron a 13° C en un tubo de presión. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua luego con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación en gel de sílice (Hex/EtOAc) proporcionó 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo.

LCMS (m/z+1) 265.30. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.03 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 0.9 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Cloroformo-d) δ -106.99 (d, J = 7.5 Hz).

Paso 3 y 4: 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo

Se disolvió 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1400 mg, 5,29 mmol) en TFA (20 ml) y se enfrió a 0° C bajo argón. A esto se le añadió lentamente tetrafluoroborato de nitronio (13,7 ml, 6,89 mmol, 1,3 equiv., sulfolano 0,5 M) lentamente durante 20 minutos. La reacción se agitó a 0°C, luego después de 1 hora, se dejó calentar y reaccionar durante la noche. Los solventes de la reacción se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con una NaHCO<sub>3</sub> ac., luego agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida para obtener un aceite/líquido rojo oscuro. Este material se recogió en 20 ml de etanol y cloruro de estaño (II) (2,50 g, 13,25 mmol, 2,5 equiv.) y se calentó a 110° C en un tubo de presión. Después de 2 h. la reacción se dejó enfriar y se le añadió NaOH (10 ml, 1 N) y se agitó durante 10 minutos adicionales y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, luego agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hex/EtOAc como eluyente) para proporcionar metil-2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato (1,63 g 41% de rendimiento) como un aceite de color claro.

LCMS (m/z+1) 280.2

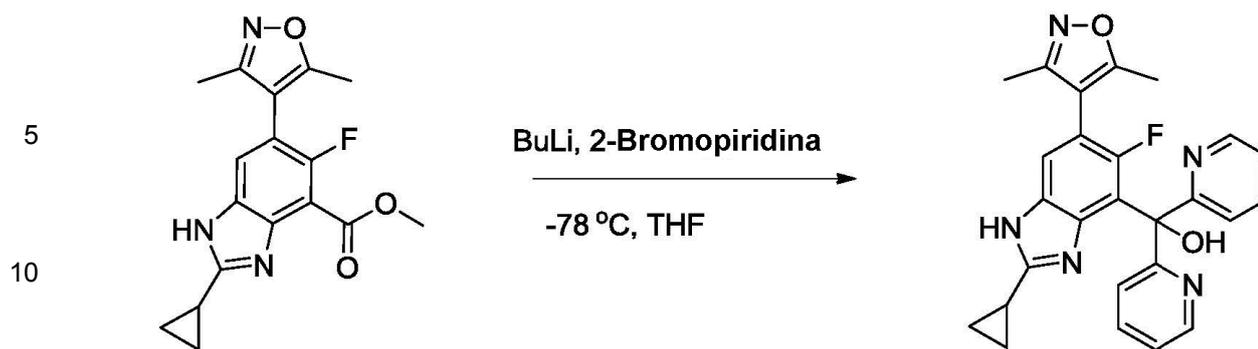
Paso 5 y 6: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz que contiene 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo] (150 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) se añade 1,2 DCE (10 ml, 0,1 M) y DIPEA (0,44 ml, 1,53 mmol, 3 equiv.). A 0° C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (38 µl, 0,58 mmol, 1,1 equiv.). Después de una hora, la reacción estaba completa. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad y se usó en la siguiente reacción como 3-amino-2-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo.

En un vial de microondas se colocó 3-amino-2-(ciclopropanocarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo y se le añadió ácido acético (10 ml) y se calentó en el microondas a 150° C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La cromatografía en gel de sílice se llevó a cabo con hexanos-EtOAc para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (97 mg, 55%) como un polvo marrón claro.

LCMS (m/z + 1) 330.04

Paso 7:



15 Un matraz que contenía 2-bromopiridina (60  $\mu$ l, 0,61 mmol, 8 equiv.) y THF (3 ml) se enfría a -78° C antes de añadir BuLi (0,38 ml, 0,61 mmol, 8 equiv.). Después de 30 minutos, se añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (25 mg, 0,076 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF (2 ml) a la mezcla de la reacción. Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua seguido de NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

20 LCMS (m/z+1) 455.48. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.63 (ddd, J = 5.1, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 1H), 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 0H), 2.27 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.49 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -77.91.

25

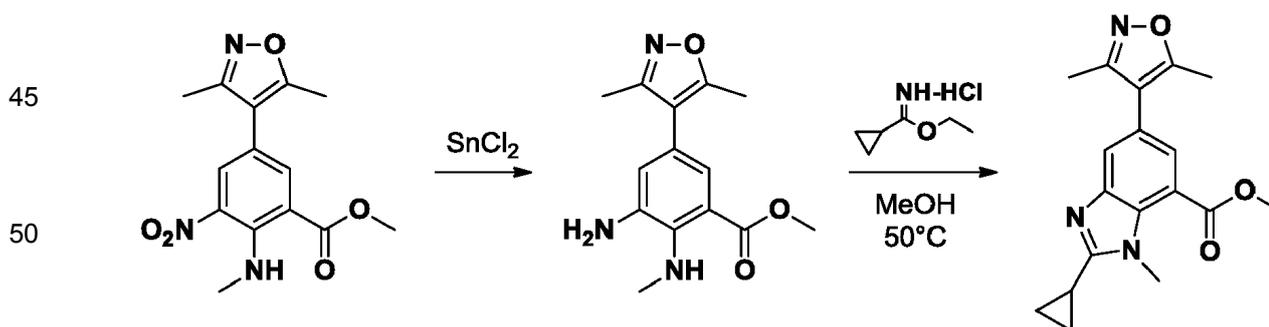
### Ejemplo 226

(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-226)

30



40



55 Paso 1:

A una solución agitada de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1 g, 5 mmol) en DCM (10 ml), se añadió carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. A la reacción se le añadió luego metilamina en THF (20 ml, 40 mmol, 2M). El progreso de la reacción se monitorizó mediante LCMS que muestra la conversión completa del 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo. La reacción se diluyó con agua (50 ml) luego se extrajo con DCM (50 ml). El orgánico se condensó para dar 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1 g, 95%)

60

Paso 2:

65 A una solución agitada de 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (2 g, 10 mmol) en ácido acético (14 ml) se añadió bromo (0,49 ml, 10 mmol) en ácido acético (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30

min. La reacción se completó mediante LCMS y luego se vertió en hielo (~100 g). El sólido resultante se filtró y se secó a vacío alto para dar 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (2,6 g, 94%) como un sólido naranja.

Paso 3:

5 A una solución agitada de 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) en 1,2-deimetoxietano (15 ml) y agua (3 ml), se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (2,1 g, 9,3 mmol), seguido de carbonato de cesio (2,8 g, 8,6 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. seguido de desgasificación con argón durante 10 15 min. Luego se añadió catalizador PEPPSI-IPr (0,2 g, 0,2 mmol) y nuevamente la mezcla de la reacción se desgasificó con argón durante otros 15 min. Luego, la mezcla de la reacción resultante se calentó para agitar a 110° C durante 1 h en atmósfera de argón. La reacción se monitorizó por LCMS hasta que se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (15 ml). Se usó EtOAc (25 ml) dos veces para extraer el producto. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de magnesio y se condensaron. La mezcla resultante se purificó a través de una fase normal 0-25% (EtOAc/Hexanos) para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 38%)

Paso 4:

20 A una solución agitada de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (0,6 g, 2 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió cloruro de estaño (1,87 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de la reacción resultante se calentó para agitar a 60°C durante 1 h bajo atmósfera de argón, la reacción se monitorizó mediante LCMS para completarla. El material se condensó hasta obtener un sólido oscuro y luego se suspendió en EtOAc. Luego se filtró esto a través de celite y se condensó para dar 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo (0,5 g 99%).

Paso 5:

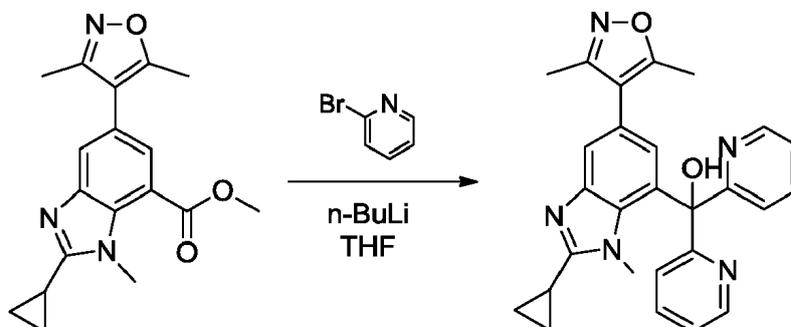
30 A una solución agitada de 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo (6,5 g, 24,0 mmol) en MeOH (125 ml), se añadió clorhidrato de etil ciclopropanocarbimidato (4,2 g, 30 mmol). La reacción se calentó luego a 50° C durante la noche. Luego la reacción se condensó y se coevaporó con tolueno (100 ml) para dar 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. (7,5 g, 98%).

Paso 6: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol

35

40

45



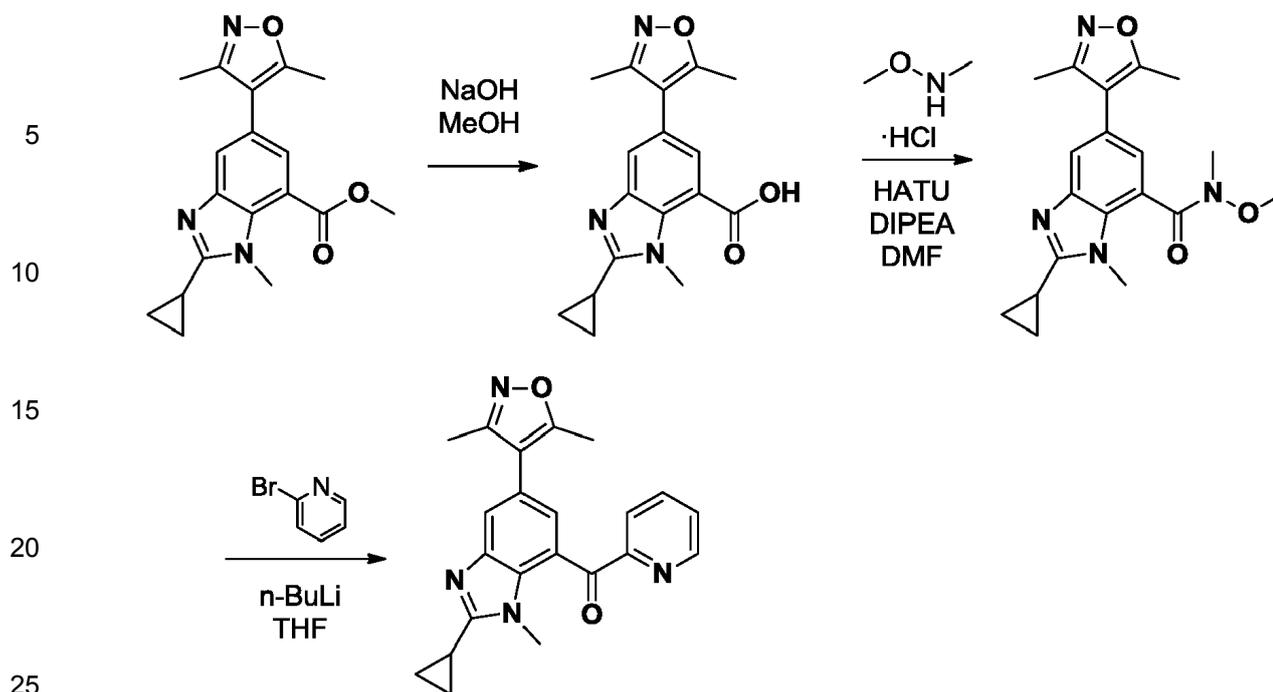
50 Se disolvió 2-bromopiridina (0,18 ml, 1,84 mmol) en THF (22 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,28 ml, 2,02 mmol, 1,6 M) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos a -78° C. Se añadió 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,46 mmol) en THF (3 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitorizó mediante LCMS y, cuando se hubo completado, se inactivó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), la capa orgánica se extrajo y se condensó en un aceite ligero. El aceite se purificó por RPHPLC al 0-50% (acetonitrilo/agua) para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (110 mg, 54%)

55  $C_{27}H_{25}N_5O_2$  MS = 452.21 (M + H+).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol-d4)  $\delta$  8.58 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 2H).

60 **Ejemplo 227**

(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-227)

65

**Paso 1:**

A una solución agitada de 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (4,5 g, 14 mmol) en MeOH (100ml) se añadió hidróxido de sodio (1,2 g, 30 mmol). La reacción se calentó a 40° C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La reacción se monitorizó mediante LCMS y se completó. La reacción se condensó luego en un sólido para dar ácido 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (4,1 g, 95 %)

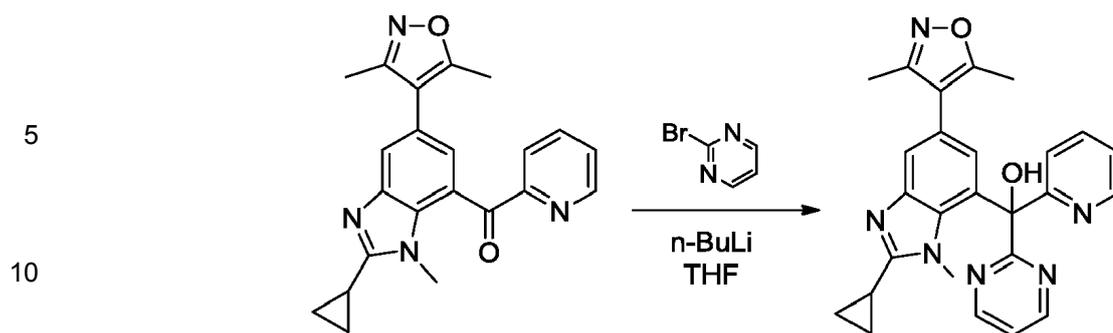
**Paso 2:**

Ácido 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (1,2 g, 3,9 mmol) en DMF (15 ml) con HATU (1,76 g, 4,6 mmol) durante 15 minutos, luego se añadió sal de HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (0,56 g, 5,8 mmol) y DIPEA (3,1 ml, 22 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo con EtOAc 4 veces, se evaporó el solvente orgánico, se purificó con una fase normal del 0-100% (EtOAc/Hexanos) para dar 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (1 g, 73%)

**Paso 3:**

Se disolvió 2-bromopiridina (0,80 ml, 8,4 mmol) en THF (35 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (6,2 ml, 10,0 mmol, 1,6 M) y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78°C. Se añadió 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (0,5 g, 1,4 mmol) en THF (5 ml) y se dejó que la reacción llegara a 0° C y se agitó durante 15 minutos antes de ser inactivada con agua. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (0,46 g, 88%)

**Paso 4: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol**

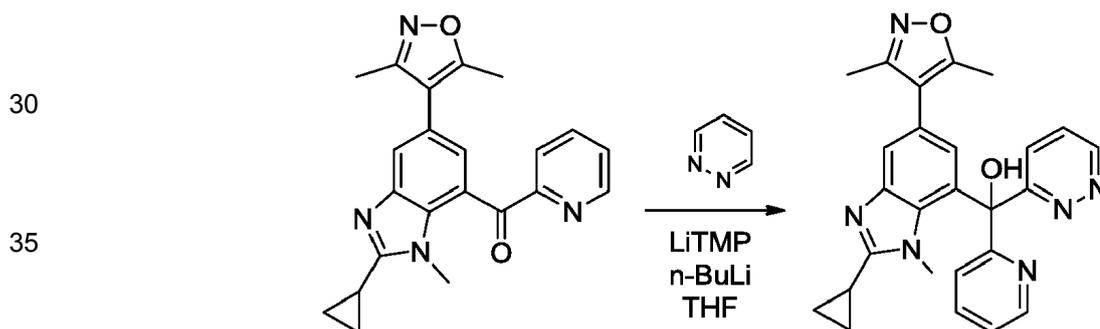


15 Se sintetizó (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol usando 2-bromopirimidina y (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona de una manera similar a la del Ejemplo N° 1  
 $C_{26}H_{24}N_6O_2$  MS = 453.23 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 9.21 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.92 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 3H), 1.28 (dt, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 3H).

20

### Ejemplo 228

25 (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-228)



40 Se enfrió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,15 ml, 0,88 mmol) en THF (4 ml) a -78°C, se añadió n-BuLi (0,50 ml, 0,80 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0° C durante 1 hora. La reacción se enfrió a -78°C y se añadió piridazina (0,06 ml, 0,80 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y a esto se añadió (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (100 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se inactivó con HCl 1 M (5 ml), luego la reacción se concentró y se añadió TFA (2 ml) y se concentró de nuevo a un aceite amarillo claro. La reacción se purificó luego en vial RPHPLC 0-60% (acetonitrilo/agua) para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

45

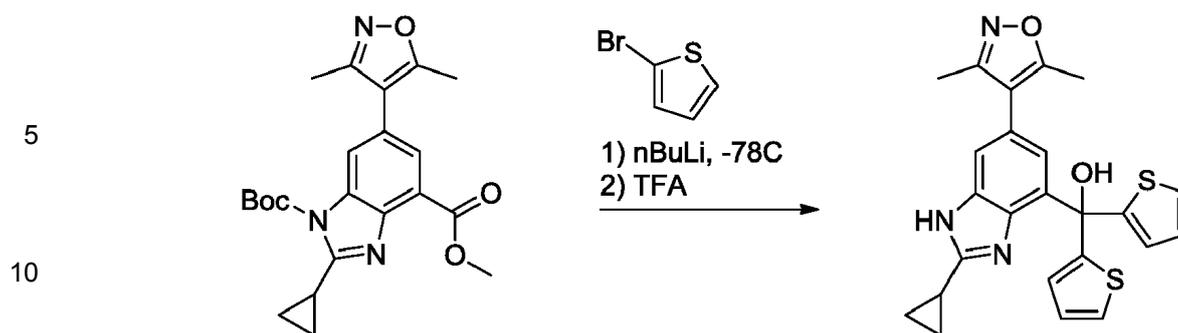
50  $C_{26}H_{24}N_6O_2$  MS = 453.32 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.85 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.94 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (tt, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.30 (ddt, *J* = 5.8, 4.8, 1.9 Hz, 3H).

### Ejemplo 229

55 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiofen-2-il)metanol (1020-229)

60

65



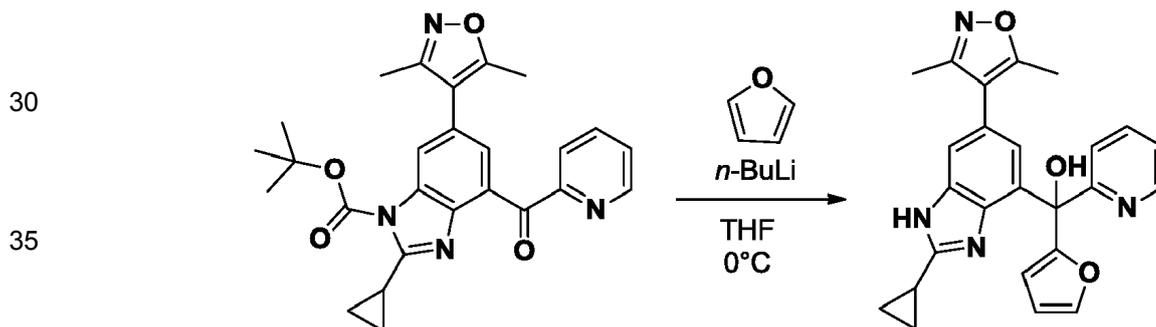
15 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiofen-2-il)metanol usando 4-metilo 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-bromotiofeno de una manera similar a la del Ejemplo 206.

20  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$  MS = 447.80 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.0$ , 1.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

### Ejemplo 230

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(furan-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-230))

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

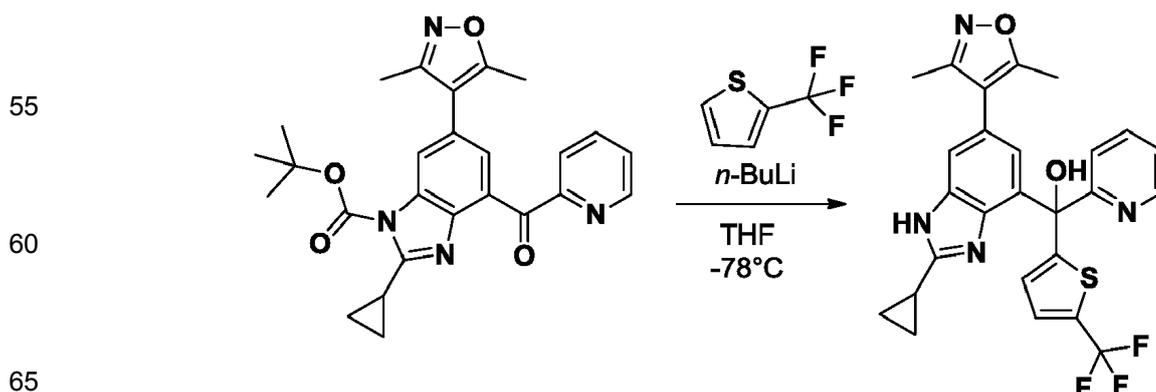


40  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ . MS. 427.1 ( $\text{M}+1$ ).  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.00 (td,  $J = 8.0$ , 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 4.8$ , 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 8.0$ , 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 4.8$ , 1.6 Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 4.8$ , 1.0 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.60-1.34 (m, 4H).

### Ejemplo 231

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)metanol (1020-231))

50 El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.



$C_{26}H_{21}F_3N_4O_2S$ . MS. 511.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.64 (td,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (td,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 80 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H).

### 5 Ejemplo 232

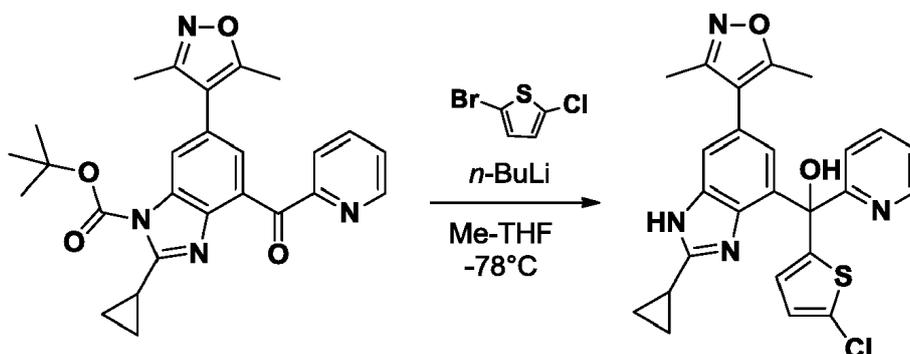
(5-clorotiofen-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-232)

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

10

15

20



25

$C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$ . MS. 477.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (td,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 6.7, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H).

### 30 Ejemplo 233

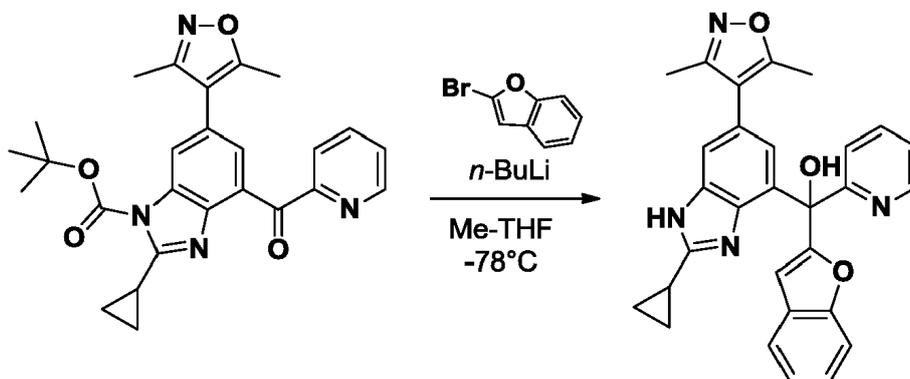
Benzofuran-2-il(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-233)

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

35

40

45



50

$C_{29}H_{24}N_4O_3$ . MS. 477.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (td,  $J$  = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 1.60-1.30 (m, 4H).

55

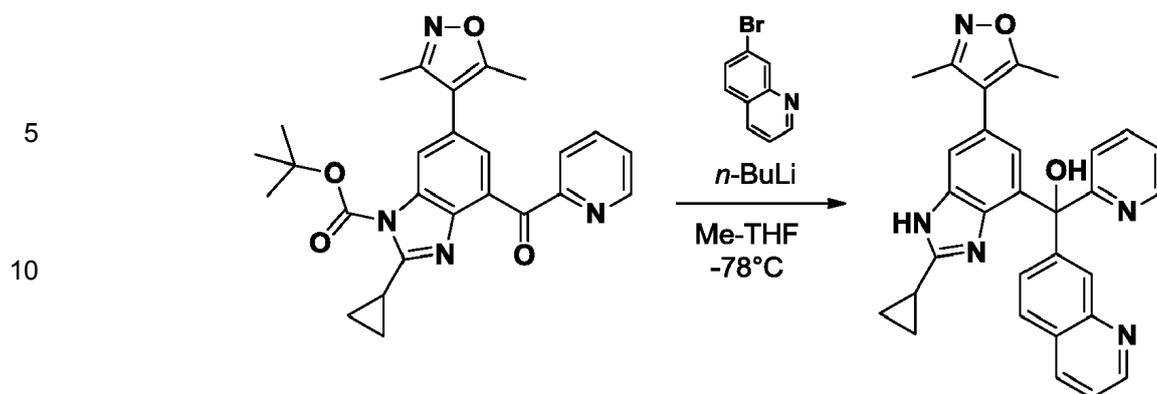
### Ejemplo 234

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(quinolin-7-il)metanol (1020-234))

60

El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

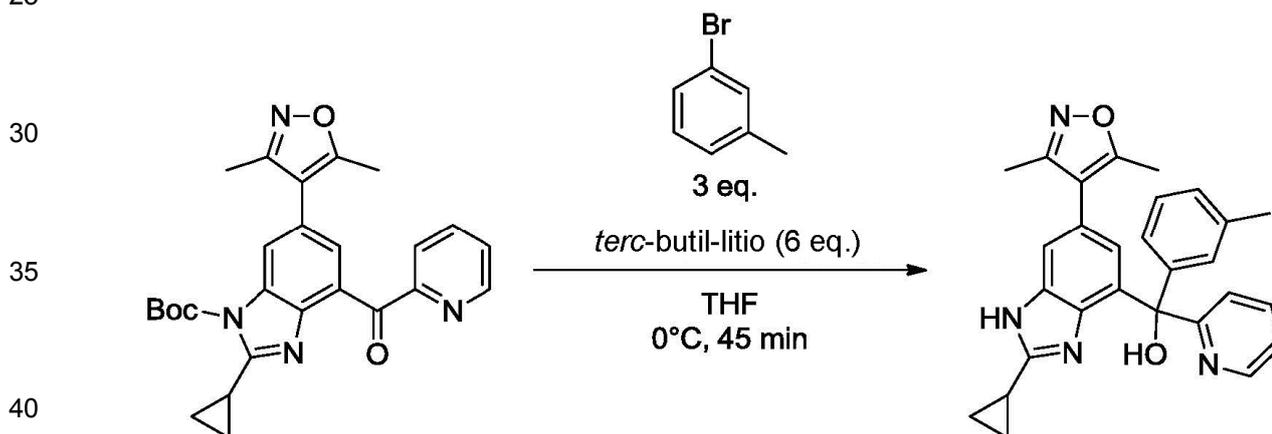
65



20  $C_{30}H_{25}N_5O_2$ . MS. 488.2 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.75 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.81 (td,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.5, 7.3$  Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J = 8.8, 4.3$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 4H).

### Ejemplo 235

25 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(m-tolil)metanol (1020-235)



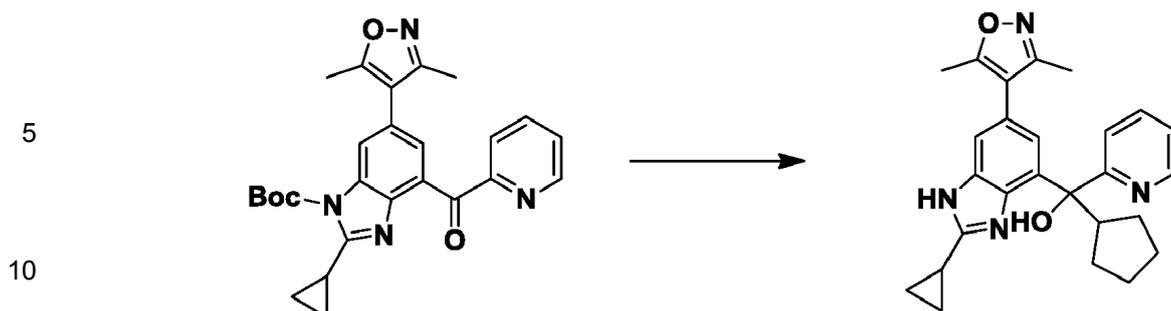
45 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 50 ml, se enfrió una solución de 3-bromotolueno (30  $\mu$ l, 0,25 mmol) agitando en tetrahidrofurano (2 ml) a  $-78^\circ$  C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución de *tert*-butil-litio 1,47 m en pentano (330  $\mu$ l, 0,48 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a  $-78^\circ$  C durante 15 minutos. En una solución de 1 ml de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (36,8 mg, 0,0803 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se completó después de quince minutos y se inactivó con salmuera y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se guardó y la capa acuosa se volvió a extraer tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La mezcla de la reacción bruta se aisló mediante TLC preparativa para producir el compuesto del título (19,4, 54%).

50  $C_{29}H_{26}N_4O_2$ . 451.2 (M+1).  $R_f = 0.15$  (1:1 Acetato de Etilo:Hexano).  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.25 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.4, 5.5$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 5.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.43 (td,  $J = 8.5, 4.4$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.41 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 2H).

### Ejemplo 236

60 Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-236)

65

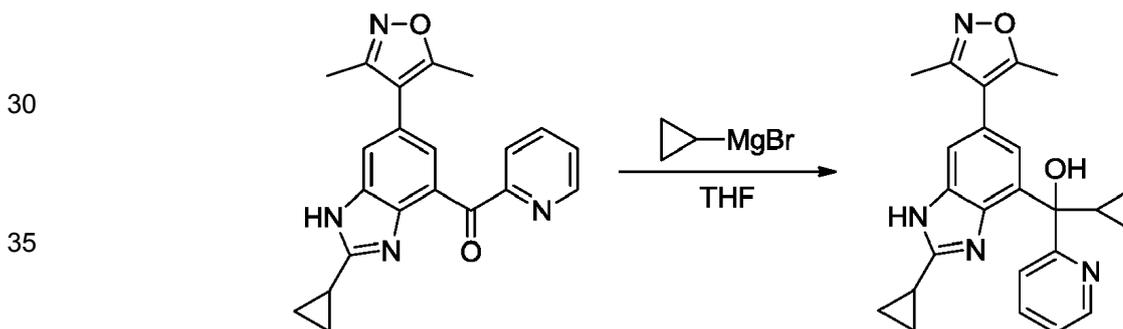


15 Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,076 mmol) en 5 ml de THF, al matraz de reacción se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se inactivó con agua. A la mezcla de tratamiento se le añadió 1 ml de TFA, se calentó a 70° C durante 1 h. Luego el solvente se evaporó, el residuo se purificó con HPLC Prep para proporcionar ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-

20 dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.  
 $C_{26}H_{28}N_4O_2$ . 429.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.49-8.48 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.44-1.42 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 4H).

### Ejemplo 237

25 Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-237)



40 Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,9 ml, 0,45 mmol) a una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridina-2-il)metanona (40 mg, 0,11 mmol) en THF (1,2 ml) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 30 minutos antes de inactivarse con agua, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

45 benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol  
 $C_{24}H_{24}N_4O_2$  401.4 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.53 (dt,  $J = 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 7.1, 5.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.61 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.42 - 1.24 (m, 4H), 0.70 - 0.40 (m, 4H).

### Ejemplos 238 y 239

50 (R) y (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol



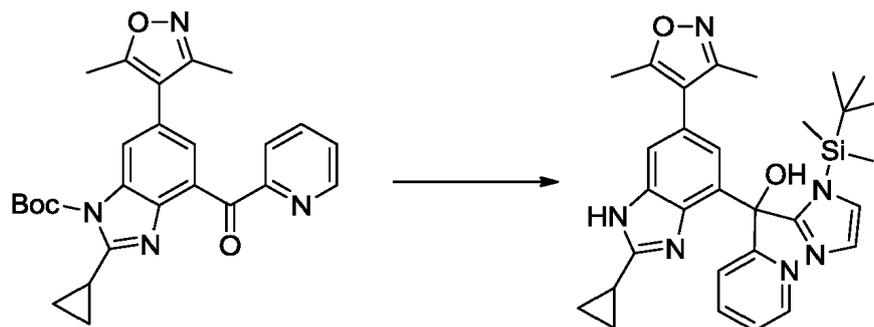
65

Los enantiómeros descritos por el compuesto 1020-108 se separaron mediante una columna quiral (DAICEL, ChiralPak AD-H, Heptano/IPA 70:30) para proporcionar los siguientes enantiómeros. El primer compuesto eluyente es 1020-238; El segundo compuesto eluyente es 1020-239.

### 5 Ejemplo 240

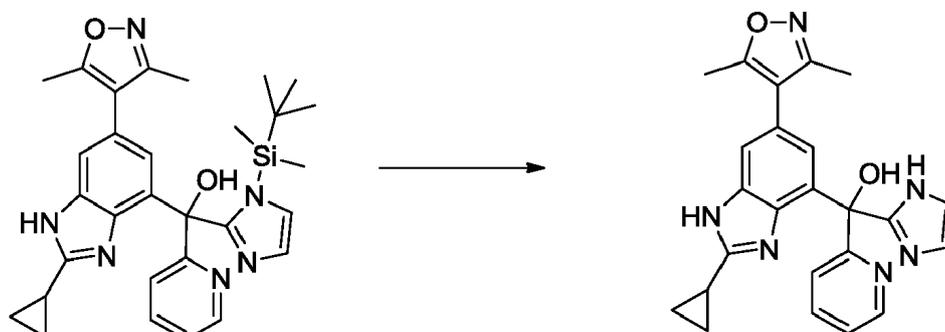
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-240)

Paso 1: Preparación de (1-(terc-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzordimidazol-4-il)(piridina)-2-il)metanol



A una solución de N-TBS imidazol (16 mg, 0,087 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiBu (0,044 mmol) y la solución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. A la solución se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en THF (3 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-50%) para dar una fracción que contenía (1-(terc-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol identificado por LCMS, que se usó para la desprotección siguiente sin purificación adicional.

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol

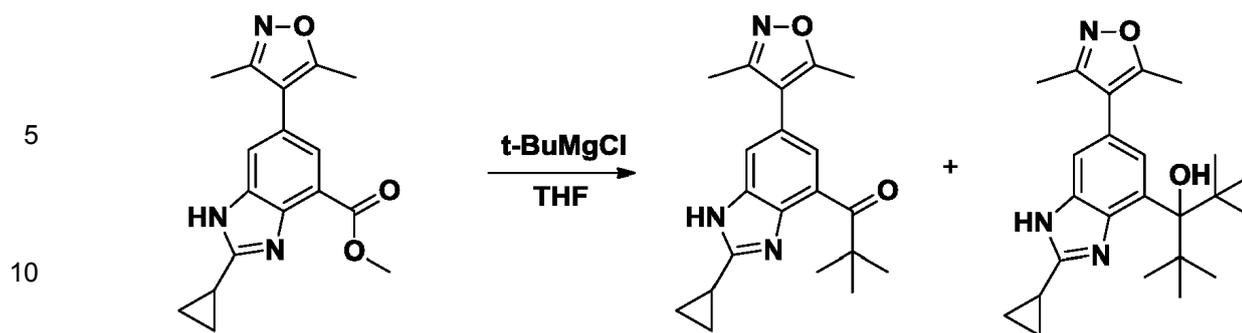


A una solución de (1-(terc-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol bruto en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,029 g, 0,11 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ . MS  $m/z$  427.1 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.76 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.15 (ddd,  $J = 8.2, 2.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 8.2, 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.12 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.45 (tt,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.41 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 2H), 1.28 (ddd,  $J = 7.8, 3.6, 1.8$  Hz, 3H).

### Ejemplos 241 y 242

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (1020-241) y 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ol (1020-242)



15 En un matraz seco a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmoles) en THF se añadió cloruro de magnesio de terc-butilo (1,6 ml, 1,6 mmol) en THF. La reacción se dejó hacer durante 24 horas. Una vez completada, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona. En algunos casos, se aislaron y caracterizaron la cetona, el alcohol secundario y el terciario.

20 Compuesto 1020-241: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 338.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (dd, J = 30.6, 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 4H).

25 Compuesto 1020-242: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 396.3 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.13 (d, J = 9.0 Hz, 23H).

### Ejemplo 243

30 Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona (1020-243)

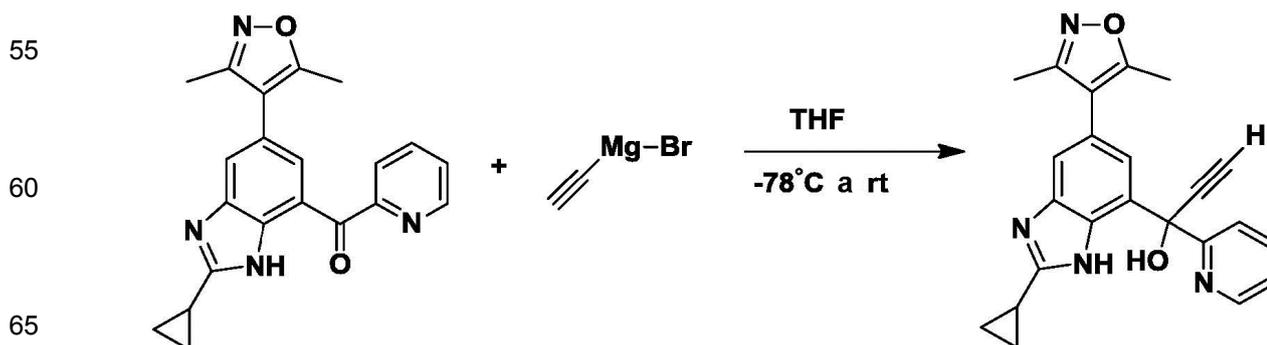


45 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona de una manera similar a la de Ejemplo 241, sustituyendo el cloruro de magnesio de terc-butilo por bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio.

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. MS. m/z 373.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 7.92 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.25 - 1.18 (m, 4H).

### Ejemplo 244

50 1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (1020-244)

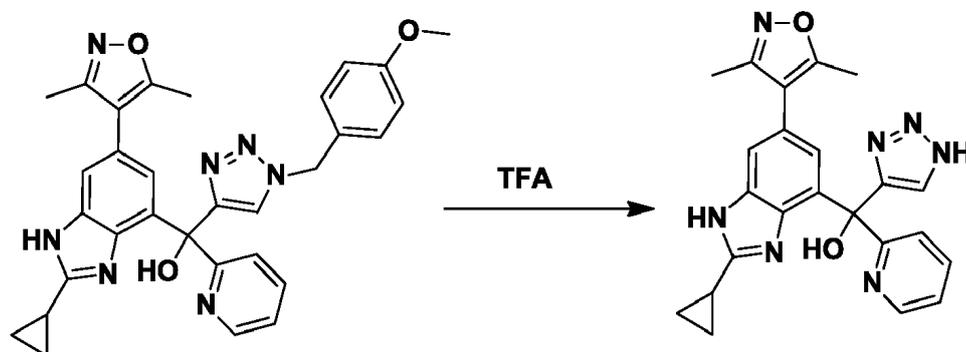


Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,28 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se le añadió bromuro de etinilmagnesio 0,5 M (5,6 ml, 2,8 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 24 horas. La reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtAc y luego se lavó con cloruro de amonio, agua y salmuera antes de secar los compuestos orgánicos sobre sulfato de sodio. El material se filtró y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un material bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando Hex/EtAc como eluyente para proporcionar 1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol.

.LCMS (m/z +1) 385.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (dt, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 4H).

### Ejemplo 245

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1020-245)

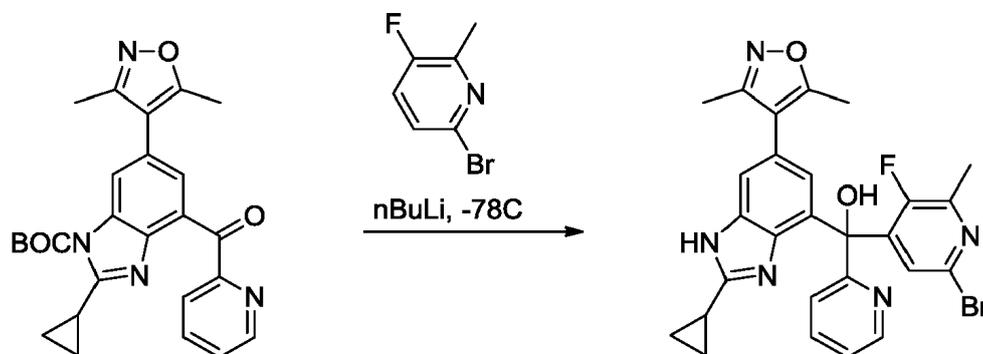


Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (25 mg, 0,05 mmol) de ag-2238 en 5 ml de TFA y se calentó a 65° C durante 4 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol como una sal de TFA.

.LCMS (m/z +1) 428.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.58 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.3, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H).

### Ejemplo 246

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-246)



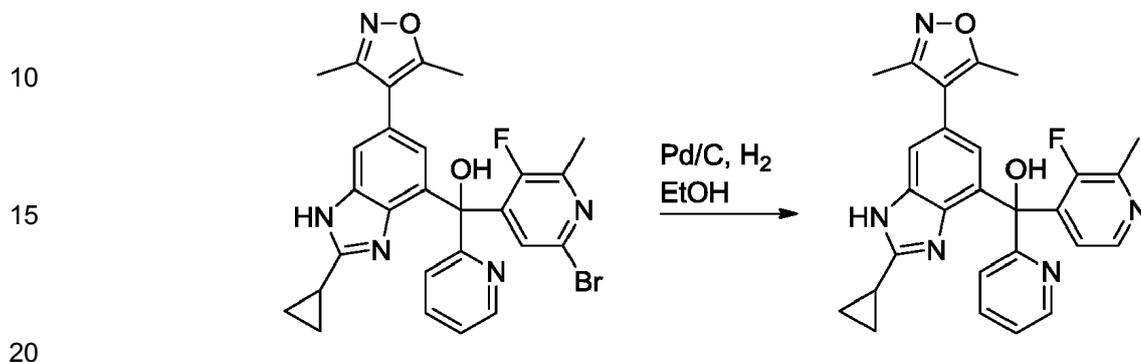
Se sintetizó (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol usando 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butil de una manera similar a la del Ejemplo No. 5

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> MS = 548.50 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.61 - 8.52 (m, 1H), 7.72 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 7.28 (ddd, J = 7.3, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.37

(d,  $J = 3.2$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (dt,  $J = 8.6, 3.4$  Hz, 2H).

### Ejemplo 247

5 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-247)

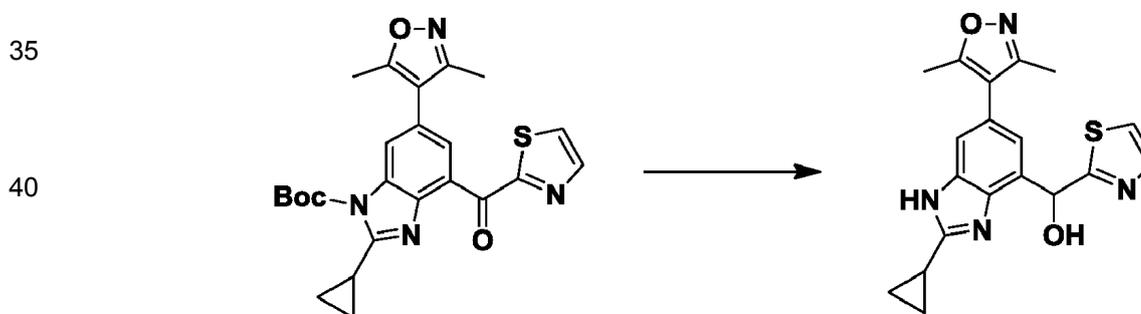


25 Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,07 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió a la reacción Pd/C (20 mg). Luego la reacción se desgasificó y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno a través de un globo. Después de 2 h, la reacción se detuvo y se filtró a través de celite. El EtOH se condensó y se purificó mediante RPHPLC al 0-40% (acetonitrilo/agua con de TFA al 0,1%).

25  $C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$  MS = 470.25 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8.58 - 8.47 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.79 (*td*,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (dq,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 2H).

### Ejemplo 248

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-248)



50 Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tiazol-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en 2 ml de MeOH, el matraz de reacción se puso luego en baño de hielo, a la solución se le añadió NaBH<sub>4</sub> (10 mg, 0,26 mmol), se elevó lentamente la temperatura a temperatura ambiente, se agitó durante la noche. Luego, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc para proporcionar 170 mg de producto bruto. Se disolvieron 60 mg de producto bruto en EtOAc, se añadieron 0,5 ml de TFA, se calentó durante la noche a 60° C, luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó con HPLC Prep para proporcionar 25 mg (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol.

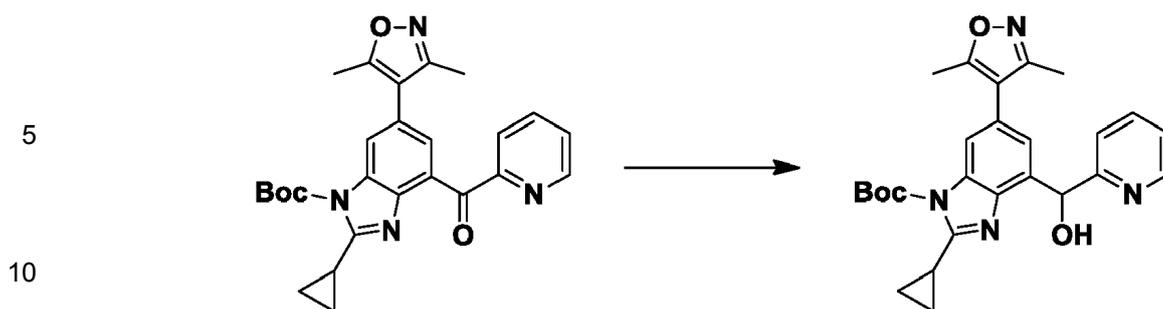
55  $C_{19}H_{18}N_4O_2S$ . 367.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H).

### Ejemplo 249

60 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-249)

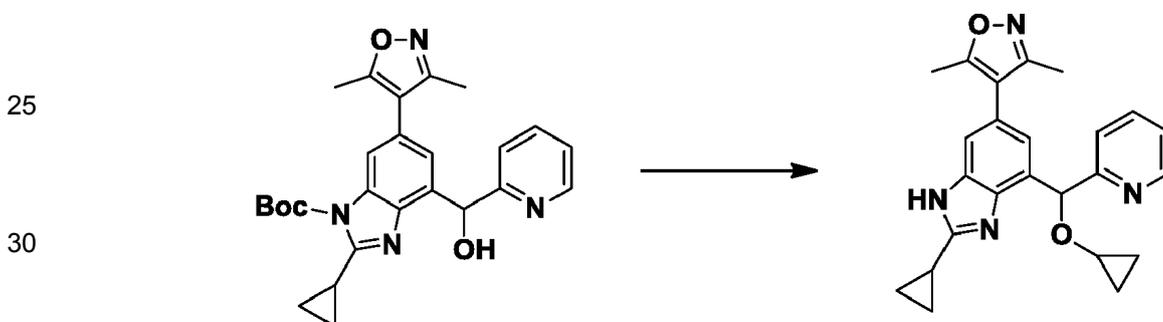
Paso 1:

65



15 Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,37 mmol) en 5 ml de MeOH, se bajó la temperatura a 0 grados, se añadió NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,56 mmol) a la solución, se elevó lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche. Después la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se evaporó el solvente orgánico para proporcionar 170 mg de 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol bruto. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. 461.5 (M+1).

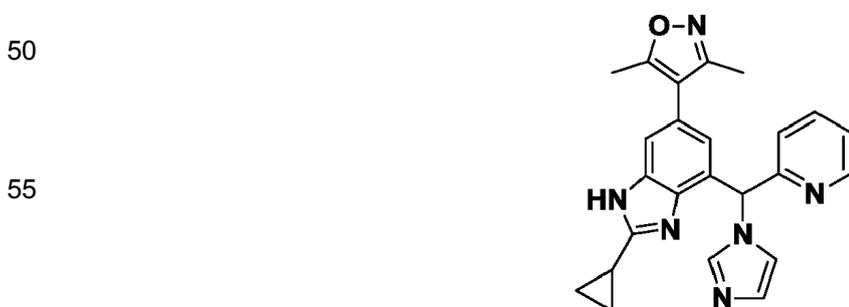
20 Paso 2:



35 Se disolvió 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (32 mg, 0,09 mmol) en 5 ml de DCM, a la solución se le añadió SOCl<sub>2</sub> (42 mg, 0,36 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego a la mezcla de la reacción se le añadió ciclopropanol (41 mg, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se completó instantáneamente y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se evaporó el solvente orgánico, el residuo se purificó con HPLC Prep para proporcionar 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. 401.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82-8.81 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 8H).

#### 45 Ejemplo 250

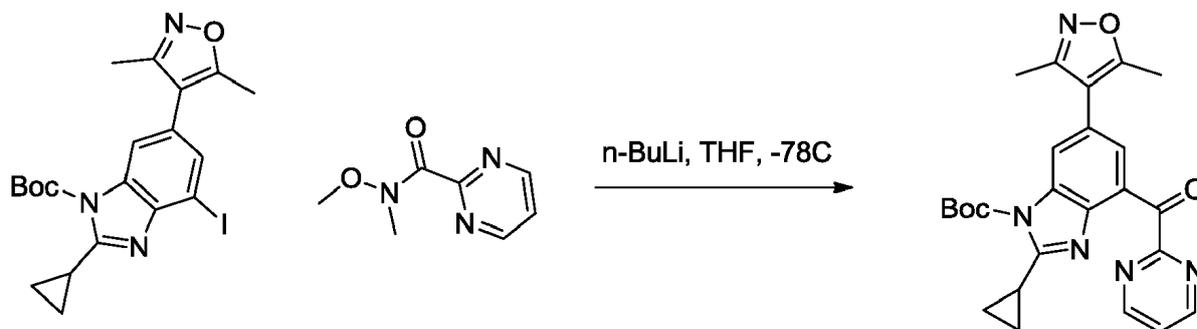
4-(4-((1H-imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-250)



60 Se sintetizó 4-(4-((1H-imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de una manera similar a la del Ejemplo 249. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. 411.0 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.01-9.00 (m, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.34-1.24 (m, 4H).

**Ejemplo 251**

ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-251)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo purgado con argón seco se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g 0,004 mol) en THF (75 ml), el matraz se colocó en un baño a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la reacción se le añadió n-butilitio (3,39 ml, 0,01 mol) durante un período de 2 minutos. Se añadió rápidamente N-metoxi-N-metilpirimidina-2-carboxamida (1,74 g, 0,01 mol) en 25 ml de THF y la reacción se dejó agitar durante 10 minutos. A la reacción se le añadió el cloruro de amonio saturado (50 ml) seguido de EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a un aceite marrón oscuro. El material se purificó luego por cromatografía en fase normal, al 0-50% de EtOAc/hexanos para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo que se usó para los ejemplos siguientes.

Paso 2: ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol

Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml), la reacción se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M) (0,43 ml, 0,87 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, a la reacción se le añadió cloruro de amonio saturado (15 ml) seguido de EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (15 ml) luego se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a un aceite amarillo. El material se pasó luego a través de un pequeño tapón de sílice y se condensó. Este aceite se disolvió luego en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se condensó a un aceite amarillo. El residuo se purificó por RPHPLC (acetonitrilo/agua al 5-50%), proporcionando ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol.

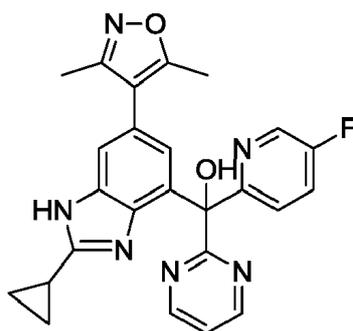
$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$  MS = 430.23 (M + H<sup>+</sup>).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  10.83 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 6H), 1.37 (s, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 7H).

**Ejemplo 252**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)metanol (1020-252)

5

10



15

20

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol usando 2-magnesio-bromuro-5-fluoropiridina y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar a la del Ejemplo 248, paso 2.  $C_{25}H_{21}FN_6O_2$  MS = 457.27 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 0H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (d, J = 10.5 Hz, 0H), 2.18 (s, 2H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H).

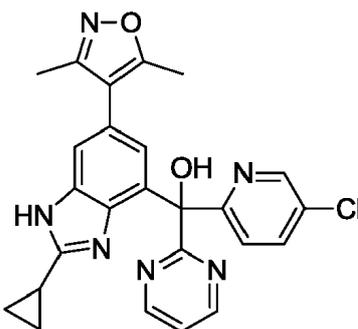
### Ejemplo 253

25

(5-cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-253)

30

35



40

Se sintetizó (5-cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol usando 2-magnesio-bromuro-5-cloropiridina y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar a la del Ejemplo 248, paso 2.  $C_{25}H_{21}ClN_6O_2$  MS = 473.36 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 - 1.18 (m, 7H), 0.92 - 0.83 (m, 1H).

45

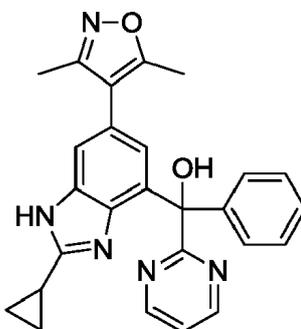
### Ejemplo 254

50

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-254)

55

60



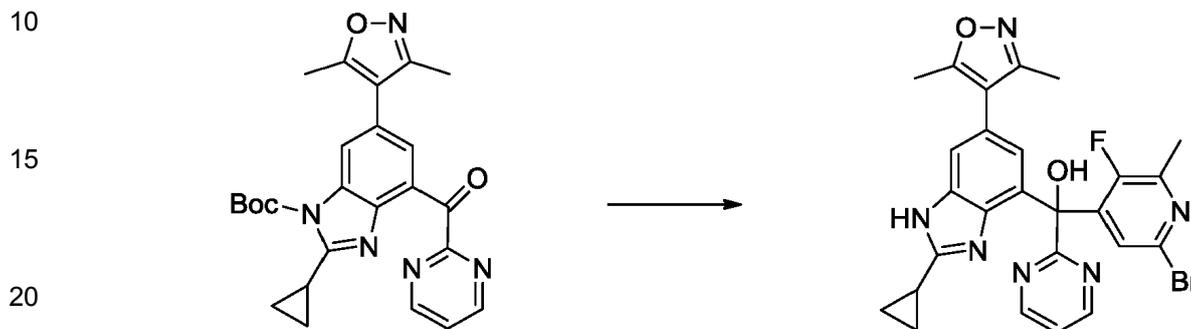
65

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanol usando bromuro de fenilmagnesio y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar a la del Ejemplo 248, paso 2.  $C_{26}H_{23}N_5O_2$  MS = 438.28 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8.82 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz,

1H), 7.51 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 3.0$  Hz, 3H), 7.22 (dd,  $J = 6.4, 2.9$  Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.41 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H).

### 5 Ejemplo 255

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidina-2-il)metanol (1020-255)



25

30

35

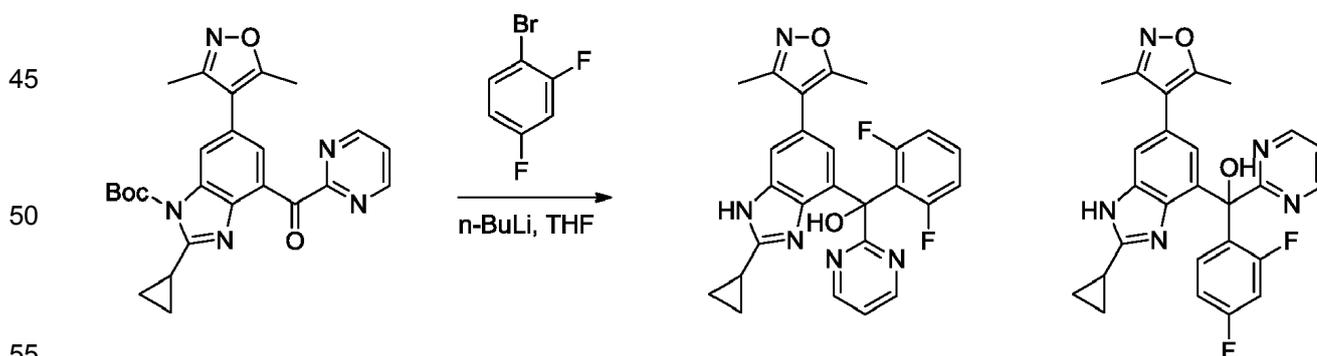
A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metilpiridina (165 mg, 0,87 mmol) en THF (5 ml) se le añadió BuLi (56 mg, 0,87 mmol, 1,6 M en hexanos) y la solución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. A la solución se le añadió una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) y la solución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y la solución se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{OS}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar un producto intermedio protegido con N-Boc que se disolvió en THF (2 ml), TFA (2 ml) y agua (0,1 ml). La solución se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 3 h y se concentró hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC para dar (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrFN}_6\text{O}_2$ . MS.  $m/z$  549.5 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 2.61 (tt,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H).

### Ejemplo 256 y 257

40

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-256) y (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-257)



60

65

Se disolvió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (520 mg, 2,70 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota n-BuLi (1,68 ml, 2,70 mmol, 1,6 M) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la reacción se le añadió el Compuesto A. La reacción se dejó agitar durante 30 minutos y a la reacción se le añadió cloruro de amonio saturado (15 ml) seguido de EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (15 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a un aceite. El material se pasó luego a través de un pequeño tapón de sílice y se condensó. Este aceite se disolvió luego en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se condensó a un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (0-10%) MeOH/DCM.

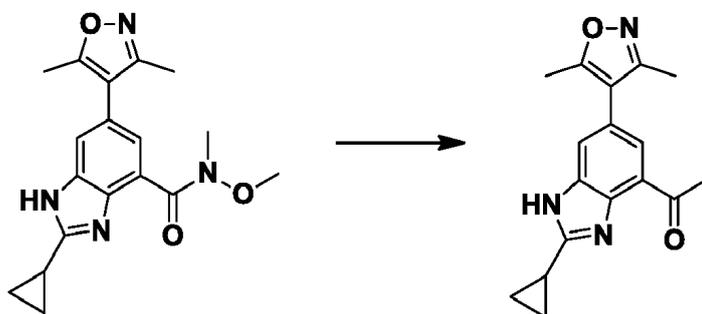
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol:  
 $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$  MS = 474.28 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.83 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 2.60 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 2H)

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol:  
 $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$  MS = 474.28 (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.85 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 2.99 (s, 0H), 2.86 (d, J = 0.8 Hz, 0H), 2.59 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 2H).

### Ejemplo 258

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol (1020-258)

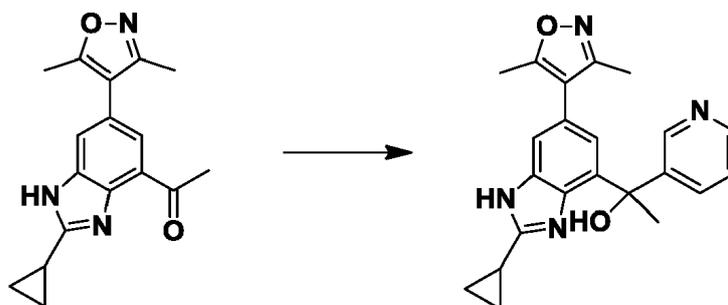
#### Paso 1:



Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (116 mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml), el matraz de reacción se puso en un baño de hielo. A la solución se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,45 ml, 3M en THF) y se agitó a 0° C durante 4 h. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se volvió a extraer con EtOAc, se evaporó el solvente orgánico para proporcionar 116 mg de 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanol.

$C_{17}H_{17}N_3O_2$ . 296.2 (M+1).

#### Paso 2:

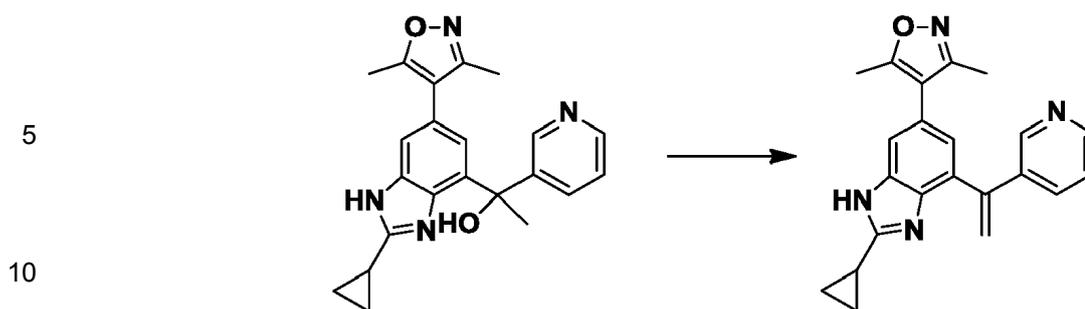


Se disolvió 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanol (30 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml), el matraz de reacción se puso en un baño de hielo. A la solución se le añadió bromuro de 2-piridilmagnesio (2,4 ml, 0,25 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se volvió a extraer con EtOAc, se evaporó el solvente orgánico y luego se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol.

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ . 373.3 (M-1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 8.34 (tt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H).

### Ejemplo 259

4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-259)

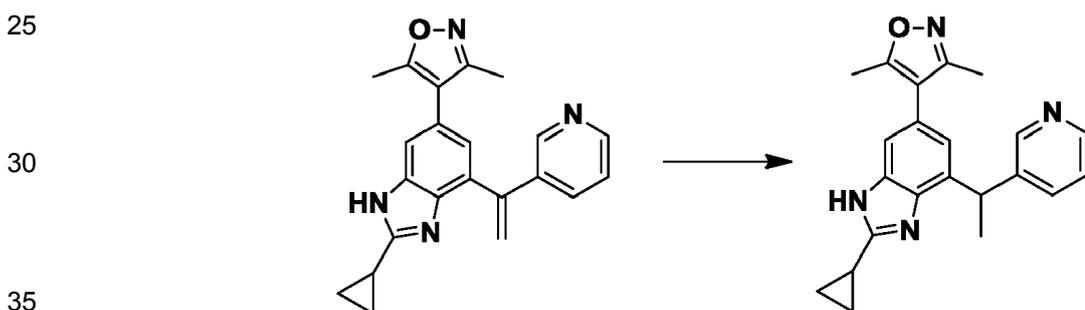


15 Se disolvió 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol (10 mg, 0.27 mmol) en 2 ml de TFA, se calentó a 160°C en un reactor de microondas durante 6 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con HPLC Prep para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20  $C_{22}H_{20}N_4O$ . 357.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 7.78-7.63 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 2H).

### Ejemplo 260

25 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-260)

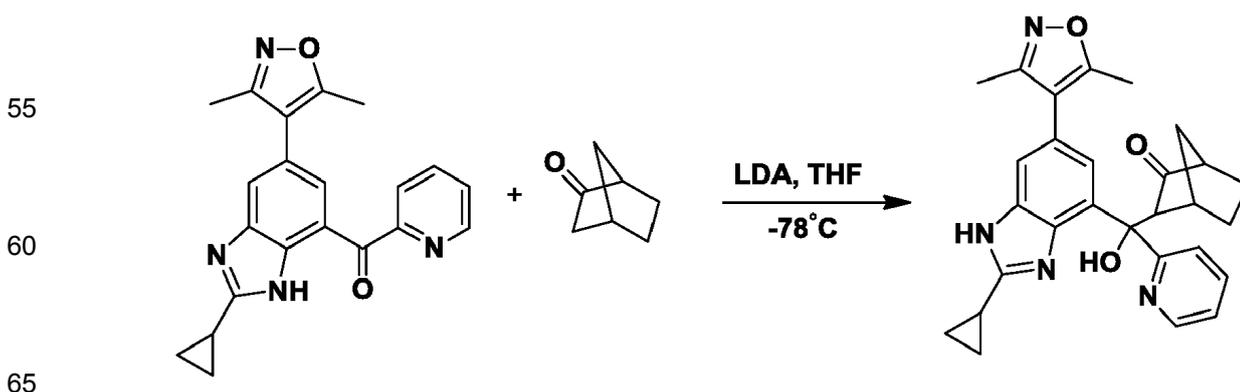


40 Se disolvió 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (5 mg, 0,014 mmol) en EtOAc (2 ml). El matraz de reacción se desgasificó y a la solución se le añadió paladio (5 mg, 10% sobre carbón activado). El matraz se desgasificó de nuevo y se colocó un globo de hidrógeno en la parte superior del matraz de reacción. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de la reacción se filtró, el solvente se evaporó y el residuo se purificó con HPLC Prep para proporcionar 5 mg de 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

45  $C_{22}H_{22}N_4O$ . 359.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 2H).

### Ejemplos 261 y 262

50 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1020-261) y (1020-262)



Se recogió Norcamphor (494,84 mg, 4,49 mmol) en THF (40 ml) en un matraz purgado con argón seco. La solución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo argón. A esto se le añadió diisopropilamida de litio 2 M (2,34 ml) lentamente y la reacción se dejó madurar durante 30 minutos. En este punto se añadió rápidamente una solución de (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (230 mg, 0,64 mmol) en 20 ml de THF y se dejó agitar la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar durante 30 minutos. La reacción se inactivó en EtAc en agitación, cloruro de amonio acuoso y se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y luego con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida. Una porción de este material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2 diastereómeros de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona LCMS (m/z +1) 469.2

1020-261 - Diastereómero "A"

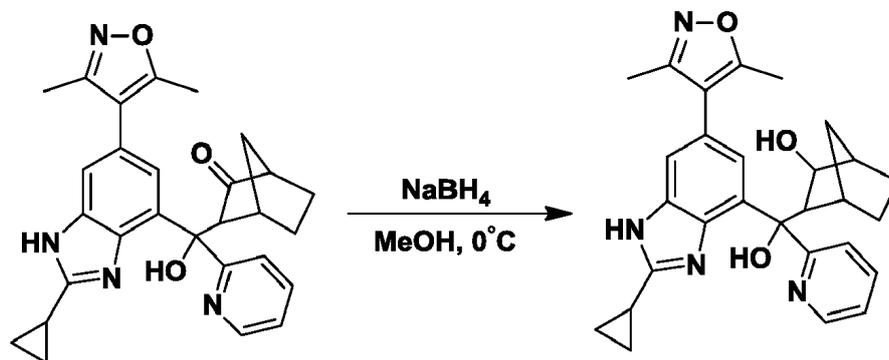
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.71 (d, J = 30.1 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 42.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.39 - 1.81 (m, 6H), 1.53 (dd, J = 31.5, 18.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.06 (m, 5H), 0.89 (d, J = 50.4 Hz, 3H).

1020-262 - Diastereómero "B"

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.44 (s, 1H), 9.33 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (td, J = 8.0, 3.2 Hz, 2H), 1.68 (dp, J = 7.3, 4.1, 3.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.11 (qd, J = 6.2, 3.2 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 0.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

### Ejemplo 263

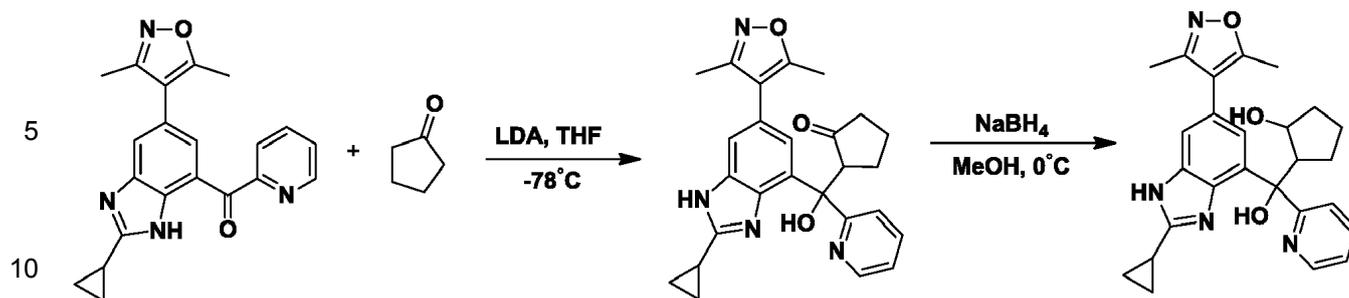
3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-263)



3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona bruto (300 mg, 0,64 mmol) 25 ml de metanol y se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. A esto se le añadió borohidruro de sodio (145 mg, 3,84 mmol) y la reacción se dejó agitar a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de 2 horas, la reacción se inactivó en EtAc en agitación, cloruro de amonio acuoso y se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y luego con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando Hex/EtAc como eluyente. El material se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol como una mezcla racémica como la sal de TFA. LCMS (m/z +1) 471.2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (ddd, J = 5.1, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 2.68 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.55 - 1.28 (m, 10H).

### Ejemplos 264 y 265

2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol (1020-264) y (1020-265)



Paso 1: Preparación de 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanona

Se recogió ciclopentanona (0,13 ml, 1,46 mmol) en THF (5 ml) en un matraz purgado con nitrógeno seco. La solución se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo argón. A esto se le añadió diisopropilamida de litio 2M (0,73 ml) lentamente y la reacción se dejó madurar durante 30 minutos. En este punto, se añadió lentamente una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de THF y se dejó agitar la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. La reacción se inactivó en EtAc en agitación, cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida (92 mg, 100%).

LCMS ( $m/z + 1$ ) 443.1

Paso 2: Preparación de 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)piridin-2-il)metil)ciclopentanol

Se recogió 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanona bruta (92 mg, 0,21 mmol) en 5 ml de metanol, se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno y se le añadió borohidruro de sodio (23,75 mg, 0,63 mmol). La reacción se dejó agitar durante 2 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ . Los solventes se eliminaron a presión reducida y la reacción se diluyó en EtAc y cloruro de amonio acuoso. La reacción se extrajo luego 3x con EtAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron luego a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol como dos diastereoisómeros.

LCMS ( $m/z + 1$ ) 445.2

1020-264 - Diastereómero "A"

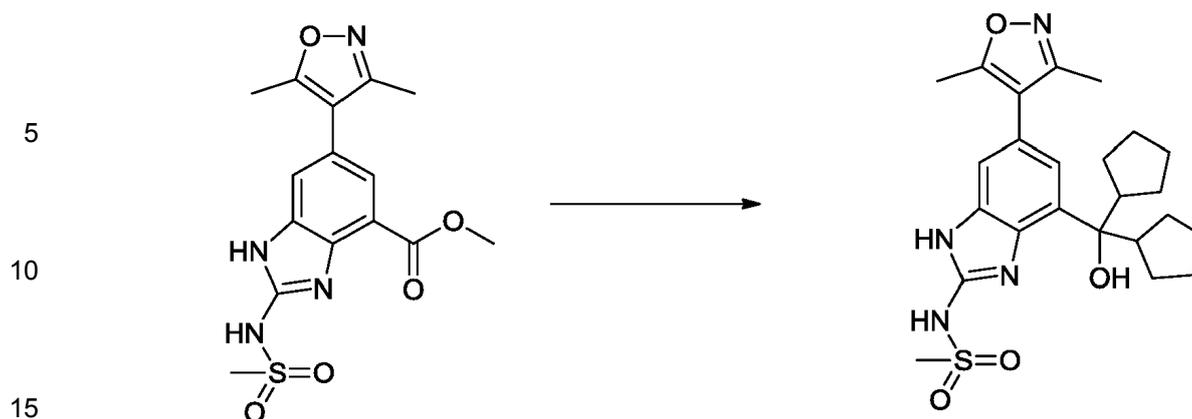
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 - 8.39 (m, 1H), 7.92 (dt,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.79 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.93 (dt,  $J = 6.1, 4.3$  Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.83 - 1.07 (m, 11H).

1020-265 - Diastereómero "B"

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.00 (dt,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.27 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.42 (ddd,  $J = 12.0, 8.5, 3.9$  Hz, 1H), 2.73 (ddd,  $J = 13.1, 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.46 - 1.27 (m, 6H).

**Ejemplo 266**

N-(4-(diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-266)



A una mezcla que contiene 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y THF (3 ml) se añade cloruro de ciclopentilmagnesio (0,38 ml, 0,77 mmol, 7 equiv.) a 0° C durante 30 min. Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar N-(4-(d ciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida.

LCMS (m/z+1) 472.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.20 (bs, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.15 (m, 16H).

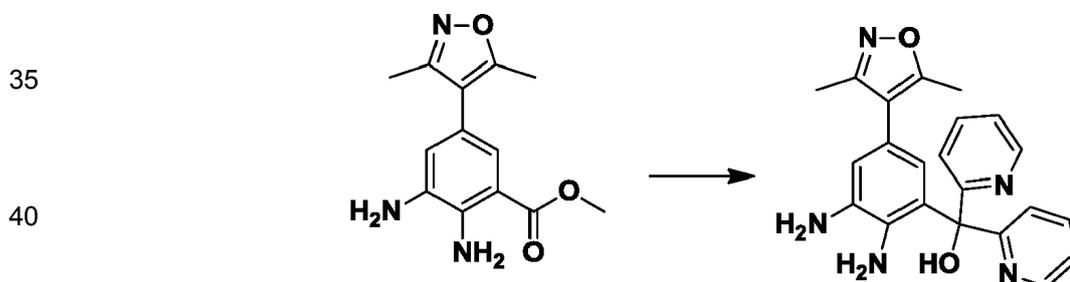
25

### Ejemplo 267

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-267)

30

#### Paso 1:



Se añadió gota a gota butilitio (1,6 M en hexanos, 21 ml, 34 mmol) a una solución de 2-bromopiridina (3,0 ml, 31 mmol) en MeTHF (100 ml) a -78° C. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora y se añadió 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (2 g, 7,7 mmol) en MeTHF (10 ml). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 1 M, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó con una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para dar (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

45

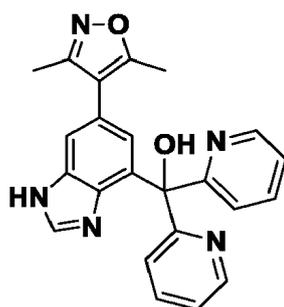
50

#### Paso 2:

55

60

65

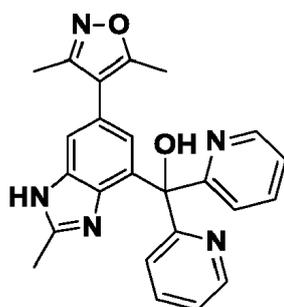


Se disolvió (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,19 mmol) en ácido fórmico (1 ml) y se calentó a 120° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

$C_{23}H_{19}N_5O_2$  398.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.51 (ddd,  $J$  = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 7.89 (td,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.37 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

### Ejemplo 268

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-268)

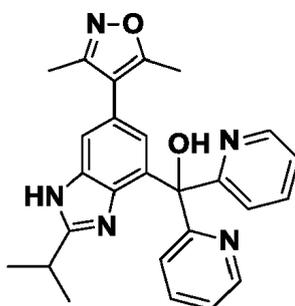


Una solución de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de etil acetimidato (52 mg, 0,52 mmol) se calentó a 50° C durante 24 horas. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado.

$C_{24}H_{21}N_5O_2$  412.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 - 8.43 (m, 2H), 7.88 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 3H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

### Ejemplo 269

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-269)

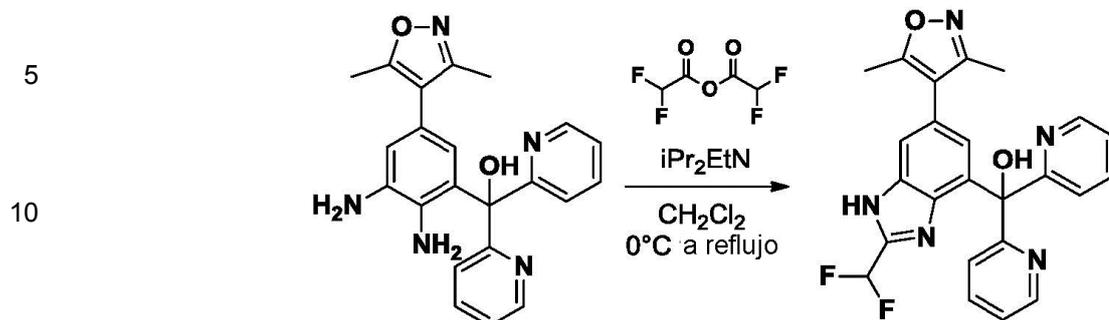


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 268, usando clorhidrato de isopropil acetopidato.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 - 8.44 (m, 2H), 7.88 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.37 (ddd,  $J$  = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.58 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6H).

### Ejemplo 270

(2-(difluorometil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-270)



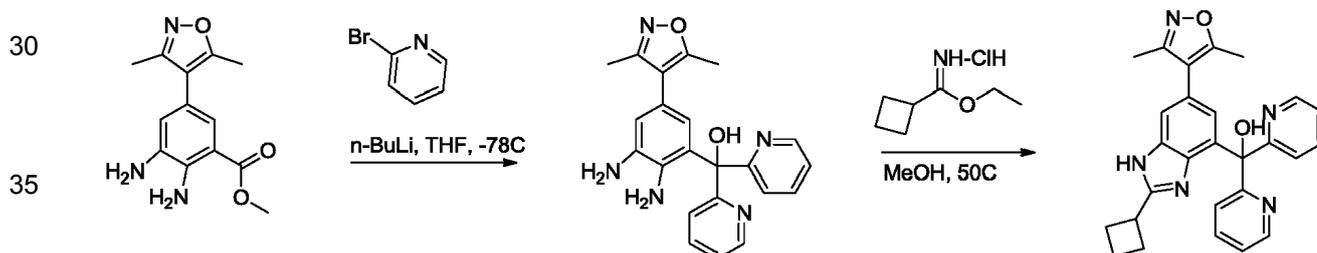
20

Se trató (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (30,0 mg, 0,049 mmol) con anhídrido difluoroacético (8,5 mg, 0,049 mmol) en presencia de  $iPr_2EtN$  (0,1 ml) en  $CH_2Cl_2$  (3 ml) a  $0^\circ C$  durante 15 min. La mezcla de la reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante 15 h. Después de eliminar el solvente a presión reducida, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar (2-(difluorometil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$ . MS. 448.1 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 8.23 (td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.70 (ddd,  $J = 8.0, 4.8, 1.6$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.84 (t,  $J = 51.2$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

### 25 Ejemplo 271

(2-ciclobutil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-271)



#### Paso 1:

40

Se disolvió 2-bromopiridina (1,83 ml, 19 mmol) en THF (75 ml) y luego se enfrió a  $-78^\circ C$ . Luego se añadió N-BuLi (12 ml, 19 mmol, 1,6M). La reacción se dejó agitar durante 2 minutos y luego se añadió 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (1,0 g, 3,8 mmol) en THF (25 ml) la reacción se dejó agitar durante 30 minutos. A la reacción se le añadió cloruro de amonio saturado (50 ml) seguido de EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio y se condensó a un aceite oscuro.

#### Paso 2:

50

Luego, el material pasó por un pequeño tapón de sílice y se condensó para obtener 350 mg de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol. Se tomó el (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) y se disolvió en MeOH (10 ml) y a esto se le añadió clorhidrato de etil ciclobutanocarbimidato (64 mg, 0,39 mmol). La reacción se calentó luego a  $50^\circ C$  durante 2 h. Luego, la reacción se condensó y se purificó mediante RPHPLC 0-50% (acetonitrilo/agua)

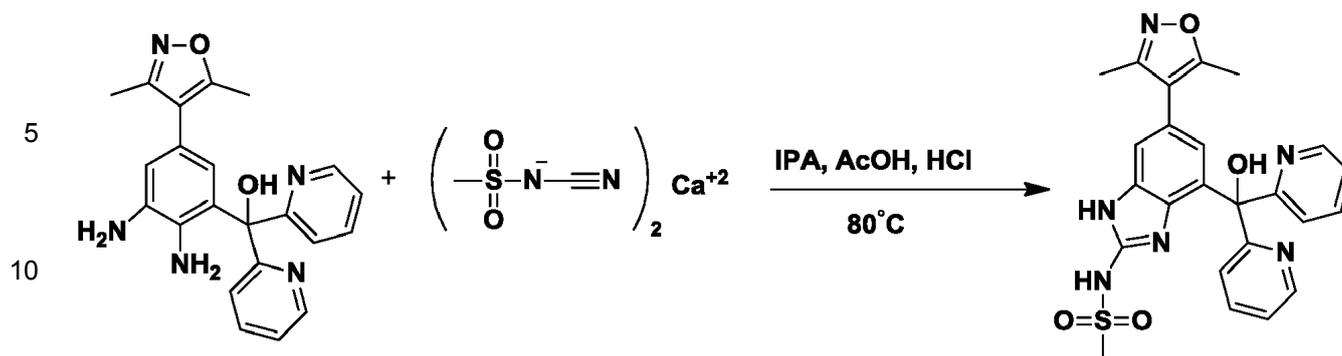
55

$C_{27}H_{25}N_5O_2$  MS = 452.25 (M + H $^+$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.56 (dt,  $J = 4.8, 1.4$  Hz, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.83 (dd,  $J = 16.9, 8.0$  Hz, 1H), 2.49 (q,  $J = 9.7$  Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 4H), 1.25 (s, 1H).

### Ejemplo 272

60 N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida (1020-272)

65

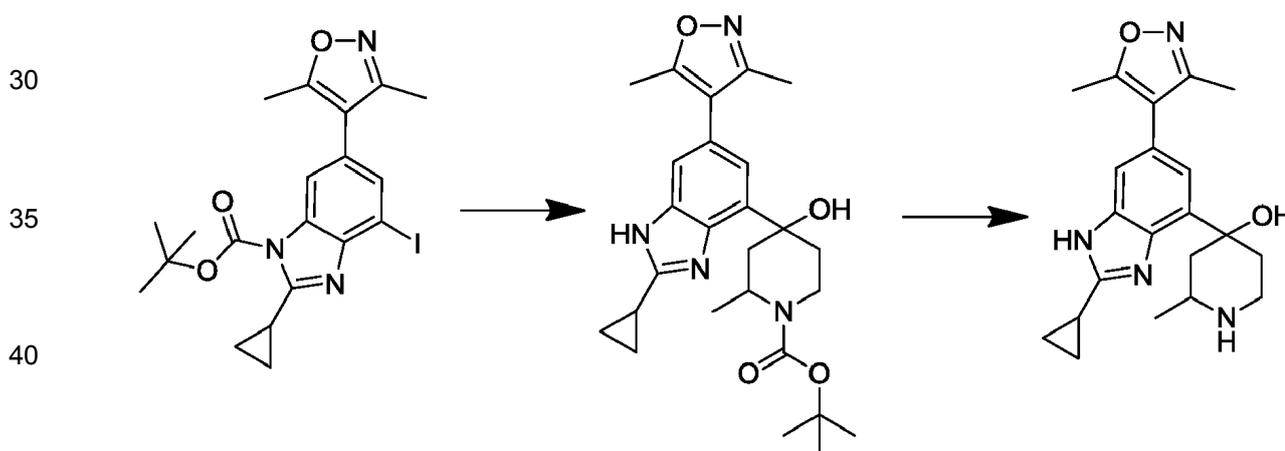


La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida a partir de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol se realizó de una manera similar a la N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il))-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida. Los sólidos aislados se purificaron luego por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanosulfonamida como una sal de TFA.

20 LCMS (m/z +1) 491.2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.50 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

### Ejemplo 273

25 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (1020-273)



45 A una solución del yoduro (0,070 g) y la cetona (0,047 g) a -78°C en THF (4 ml) se añadió gota a gota BuLi (2,5 M, hexanos, 0,1 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente (paso 1). Después de añadir MeOH (1 ml), los volátiles se eliminaron, el residuo se disolvió en TFA, los volátiles se eliminaron, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (paso 2).

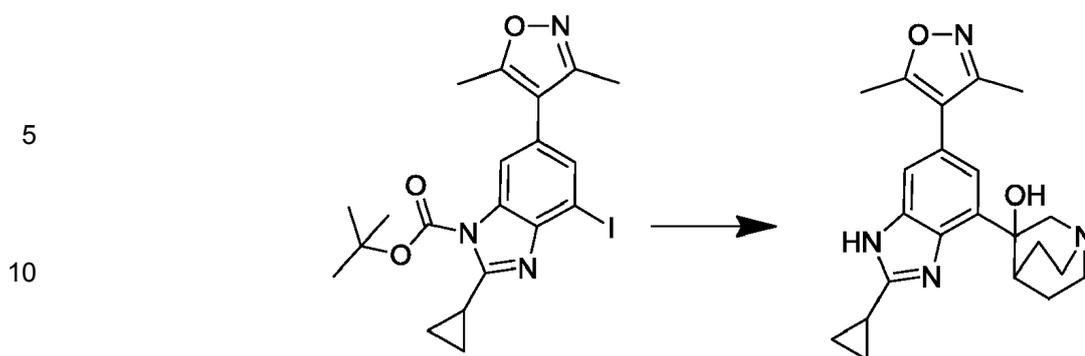
50 Paso 1: LCMS (m/z +1) 467.1

Paso 2: LCMS (m/z +1) 367.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dtd, J = 18.3, 7.6, 6.9, 4.4 Hz, 2H), 3.38 (p, J = 1.6 Hz, 0H), 3.11 (ddd, J = 13.2, 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.03 (p, J = 1.6 Hz, 0H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 3H), 1.31 (dt, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H).

### Ejemplo 274

60 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(quinuclidin-3-il)metanol (1020-274)

65

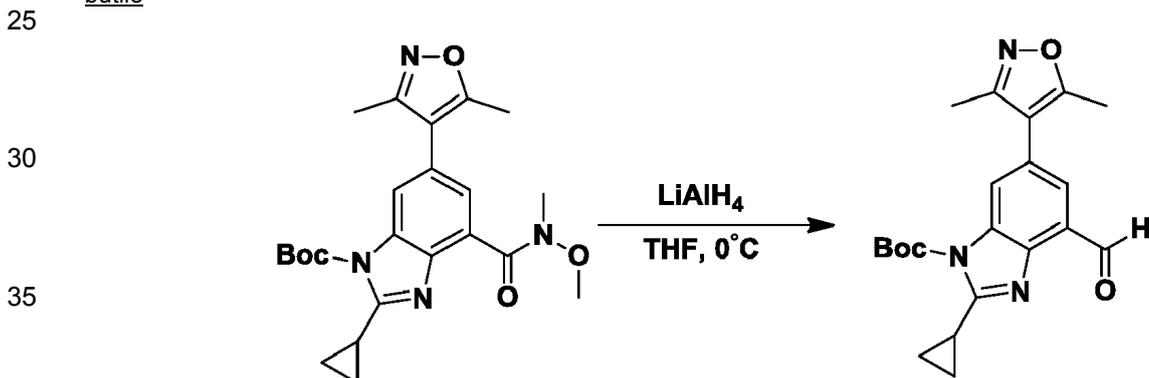


15 Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(quinuclidin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 273 usando quinuclidina-3-ona.  
LCMS (m/z +1) 379.3

20 **Ejemplo 275**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol (1020-275)

25 Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



40 A un matraz purgado con nitrógeno secado a la llama se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 11,35 mmol) y 20 ml de THF. La reacción se agitó y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. A esto se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio 1 M en éter dietílico (18 ml, 18 mmol). La reacción se inactivó en un matraz de agitación grande de EtAc, cloruro de amonio diluido que se había enfriado previamente a 0° C. La suspensión bruta se filtró a través de celite, se extrajo con EtAc (3x) y los orgánicos se lavaron con agua y luego con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida y purificar mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 3,57 g de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (82,5%) como un polvo amarillo.

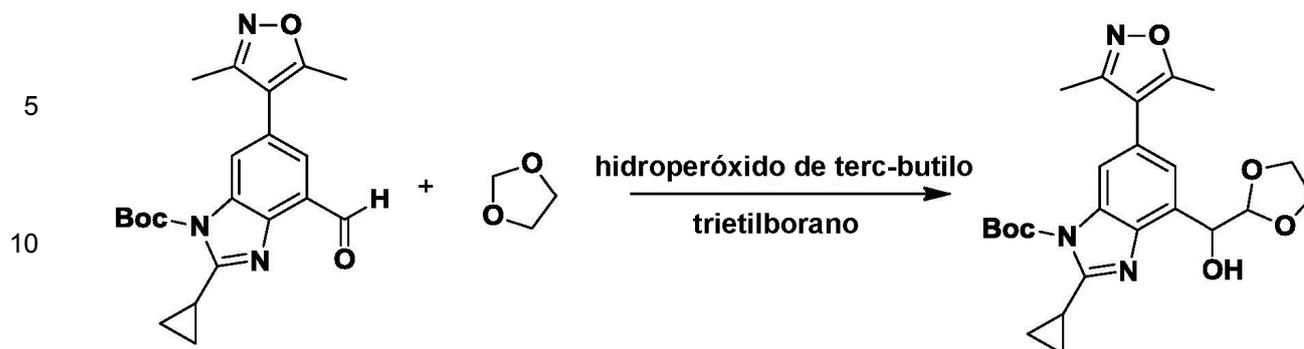
50 LCMS (m/z +1) = 381.8

55 Paso 2: Preparación de 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

60

65

70



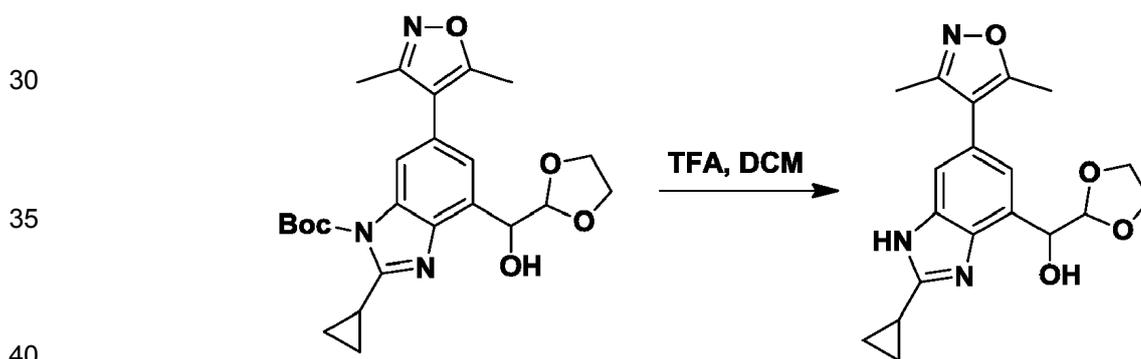
20

25

Se enfrió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,31 mmol) en 1,3-dioxolano (5 ml) a 0° C bajo nitrógeno. A esto se le añadió trietilborano 1 M (7,87 ml) seguido de hidroperóxido de terc butilo 5,5 M en decano (2,38 ml). La reacción se dejó calentar y reaccionar durante 3 días. Luego, se añadió a la reacción una solución de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y, después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de FeSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (5 ml). La solución se extrajo con EtAc 3x, se lavó con agua, se añadió solución de FeSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo como una película amarilla. (212 mg, 32%)  
LCMS (m/z + 1) 455.9

30

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol



45

50

Se recogió 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo bruto (53 mg, 0,116 mmol) en 5 ml de DCM y a esto se le añadió 1 ml de TFA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el material bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol.  
LCMS (m/z + 1) 356.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.24 - 5.93 (m, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.87 (q, J = 7.6, 7.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.43 - 1.22 (m, 4H).

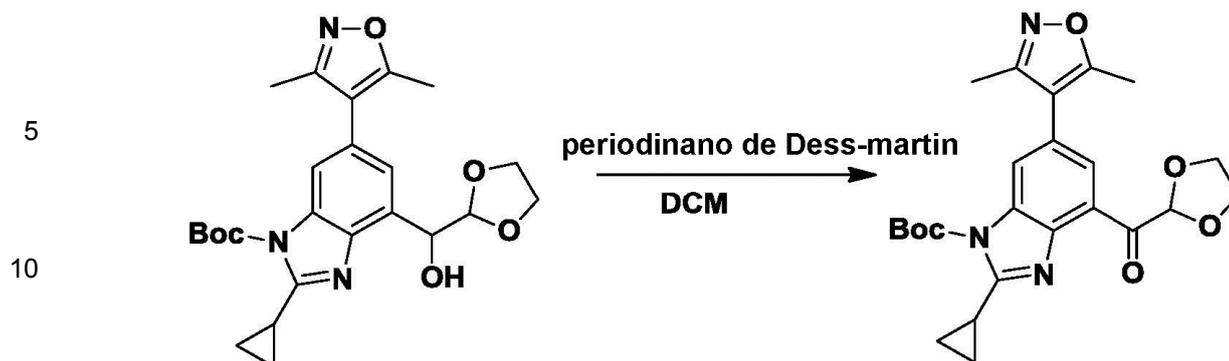
### Ejemplo 276

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il))metanol (1020-276)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

60

65



15

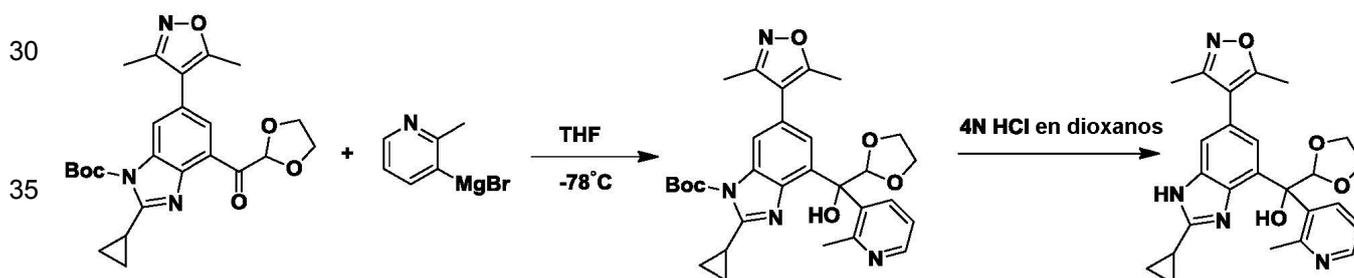
20

25

Se recogió 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,32 mmol) en 100 ml de DCM y a esto se añadió periodinano Dess-Martin (594,56 mg, 1,58 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 1 hora, la reacción se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso y se agitó durante 15 minutos. La reacción se extrajo luego 3x con EtAc, se lavó con tiosulfato de sodio, agua, salmuera y finalmente se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice usando Hex/EtAc como eluyente para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 27%).  
LCMS (m/z + 1) 453.8

30

Paso 2: Preparación de 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



40

45

Se recogió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. A esto se añadió bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio 0,25 M (1,31 ml) durante 5 minutos. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó luego con EtAc/cloruro de amonio en agitación se extrajo 3x con EtAc, los orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando Hex/EtAc como eluyente para proporcionar 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 34%).  
LCMS (m/z + 1) 546.3

50

Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol

55

60

Luego se disolvió 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,037 mmol) en 2 ml de HCl 4N en dioxanos y 2 ml de etanol y se calentó a 75° C durante 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el material se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol como una mezcla de diastereoisómeros.  
LCMS (m/z + 1) 447.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.86 (td, J = 14.4, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.87 (dt, J = 15.4, 6.2 Hz, 4H), 2.81 (s, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.61 - 1.26 (m, 4H).

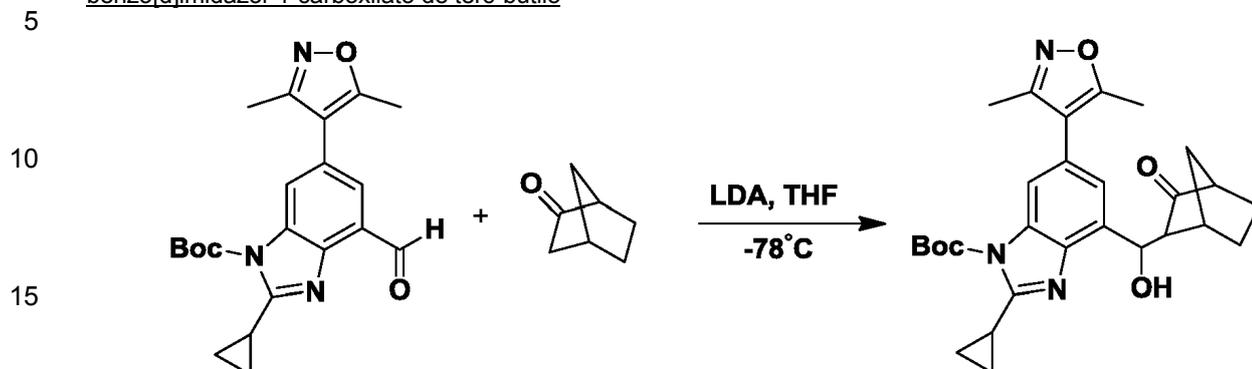
### Ejemplos 277 y 278

65

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1020-277) y (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metileno)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona

(1020-278)

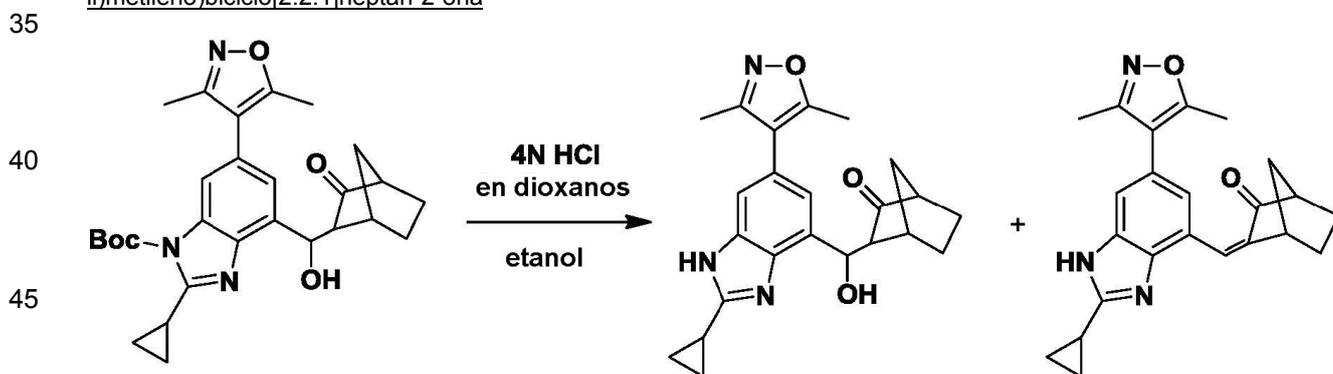
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il-metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se recogió 2-norbornanona (173,28 mg, 1,57 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. A esto se añadió lentamente diisopropilamida de litio 2 M en THF (0,92 ml) durante 5 minutos y la solución resultante se dejó agitar durante 30 minutos. En este momento, se añadió lentamente una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de THF. La reacción se dejó agitar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos antes de dejar que se calentara. Cuando la solución estaba a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ , el material se inactivó en cloruro de amonio acuoso en agitación/EtAc, se extrajo 3 con EtAc, luego los orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il-metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo bruto como una mezcla de isómeros (50 mg, 39%).

30 LCMS ( $m/z + 1$ ) 492.1

Paso 2: Preparación de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona y (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metileno)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona



50 Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (50 mg, 0.1 mmol) en 2 ml de HCl 4N en dioxanos y 2 ml de etanol y se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el material se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar tanto 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona y (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metileno)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona ambos como una mezcla de isómeros.

55 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona: LCMS ( $m/z+1$ ) 392.2.  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.32 (dd,  $J = 5.8, 2.9$  Hz, 1H), 2.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3H), 1.84 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.33 (td,  $J = 10.9, 10.1, 4.4$  Hz, 7H).

65 (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metileno)bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona: LCMS ( $m/z+1$ ) 374.2.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 3.00 - 2.73 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.18 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 2.07 (d,  $J = 7.7$  Hz, 8H).

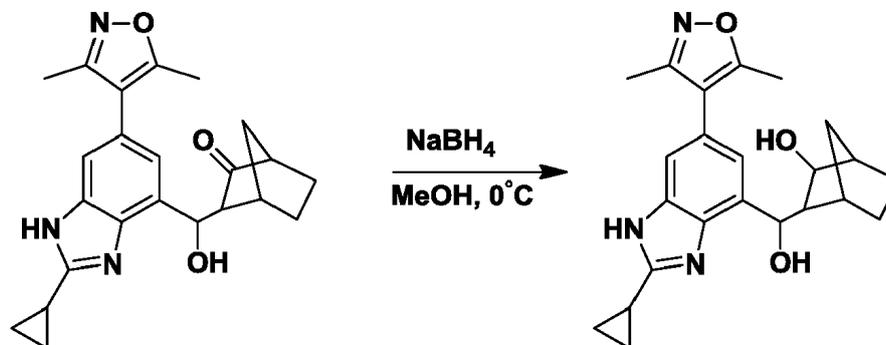
## Ejemplo 279

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-279)

5

10

15



20

25

30

Se disolvió 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (15 mg, 0.04 mmol) en MeOH 1 m y se enfrió a 0° C bajo argón. A esto se le añadió borohidruro de sodio (4,35 mg, 0,11 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó en EtAc/cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y luego con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol como una mezcla de isómeros.  
LCMS (m/z +1) 394.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.48-0.91 (m, 9H).

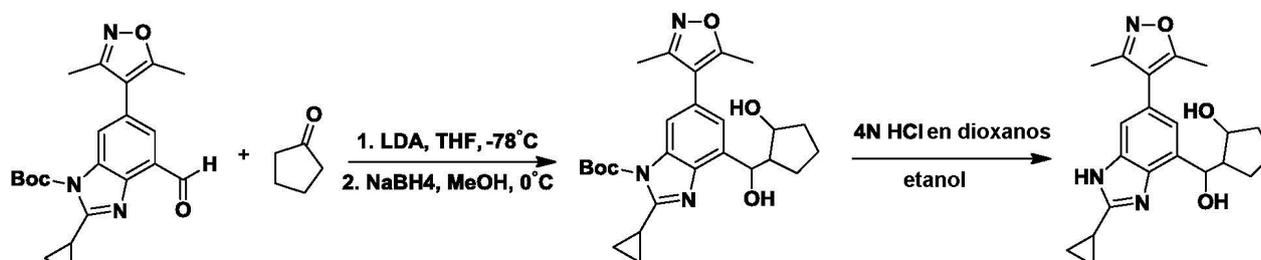
## Ejemplo 280

2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanol (1020-280)

35

40

45



Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

50

55

60

Se recogió ciclopentanona (0,14 ml, 1,57 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se le añadió lentamente diisopropilamida de litio 2M en THF (0,92 ml) durante 5 minutos y la solución resultante se dejó agitar durante 30 minutos. En este momento, se añadió lentamente una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de THF. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 10 minutos, se inactivó detuvo con cloruro de amonio acuoso/EtAc en agitación, se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y luego con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida. El material se recogió inmediatamente en 5 ml de metanol, se enfrió a 0° C y se le añadió borohidruro de sodio (19,83 mg, 0,52 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y reaccionar durante 2 horas. Los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtAc/cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtAc, se lavó con agua y luego con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes a presión reducida para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo bruto como mezcla racémica de 2 diastereoisómeros.  
LCMS (m/z +1) 468.2

65

Paso 2: Preparación de 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-

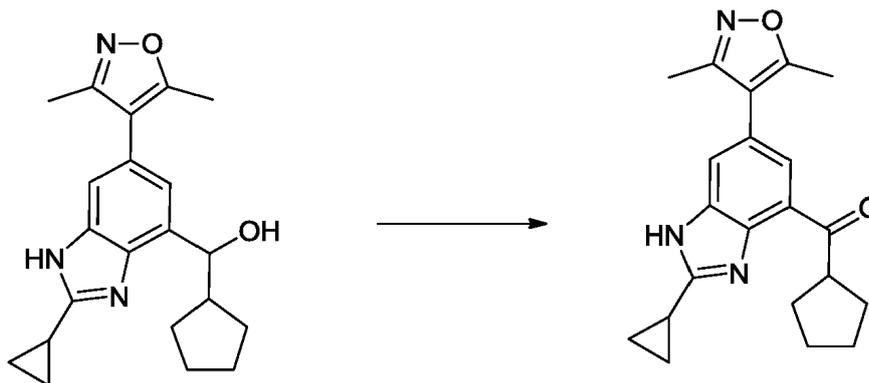


Compuesto 1020-283: LCMS (m/z +1) 352.46. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.27 -4.18 (m, 1 H), 3.89-3.80 (m, 1 H), 3.78 -3.60 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.28 (m, 1 H), 1.49 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 4H), 1.34 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 4H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -77.91.

5 Compuesto 1020-284: LCMS (m/z +1) 352.42. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.79 (q, J= 7.3, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.25 (s, 5H), 1.95 - 1.68 (m, 5H), 1.21 (ddt, J= 10.3, 7.5, 2.6 Hz, 5H).

### Ejemplo 285

10 Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanona (1020-285)

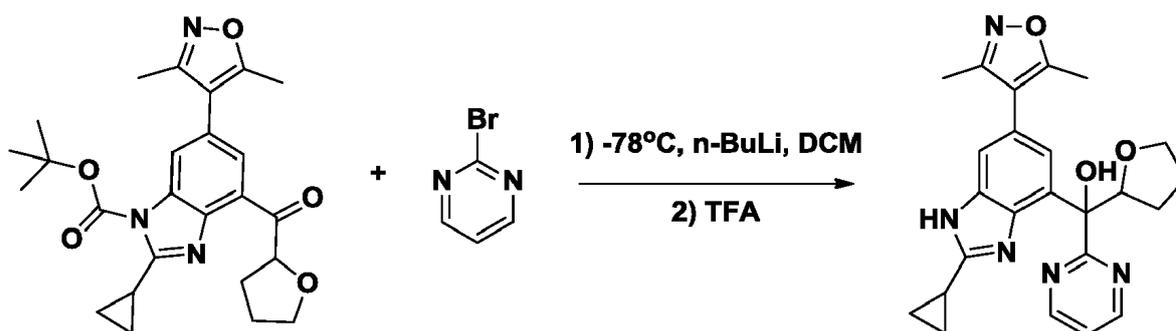


En un matraz que contiene ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (25 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se añade periodinano de Dess-Martin (150 mg, 0,36 mmol, 5 equiv.). La reacción se extrajo con DCM y se lavó con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanona.

LCMS (m/z+1) 350.28. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.00 -3.90 (m, 1 H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.20-1.10 (m, 4H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -77.91.

### Ejemplo 286

40 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-286))



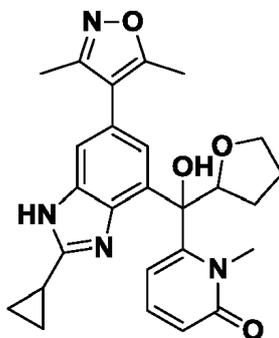
En un matraz secado a la llama que contenía 2-bromopirimidina (111 mg, 0,70 mmol) en DCM, se añadió n-BuLi (0,39 ml, 0,62 mmol) a -78° C. La solución se dejó agitar durante 30 minutos, seguido de la adición de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,16 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. MS. m/z 432.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8.86 (d, J= 4.9 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 12.4,

7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

### Ejemplo 287

5 6-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridina-2(1H)-ona (1020-287)

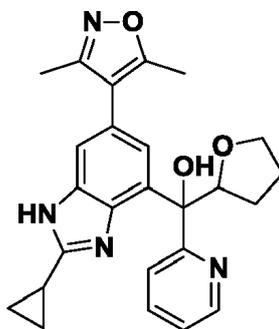


Se sintetizó 6-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridina-2(1H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 286, sustituyendo la 2-bromopirimidina por 2-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (128 mg, 0,68 mmol) y DCM por THF como el solvente.

$C_{26}H_{28}N_4O_4$ . MS. m/z 641.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 9.0, 7.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.59 (td,  $J = 7.8, 5.0$  Hz, 2H), 1.49- 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H).

### Ejemplo 288

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-288))



Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 286, sustituyendo 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona por 2-bromopiridina.

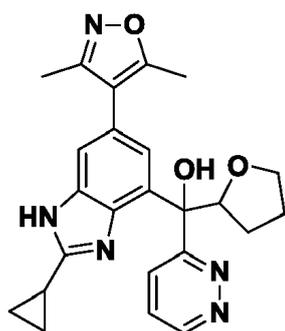
$C_{25}H_{26}N_4O_3$ . MS. m/z 431.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.25 (td,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.19 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 13.5, 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H).

### Ejemplos 289 y 290

55 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiómero 1 (1020-289) y (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiómero 2 (1020-290)

60

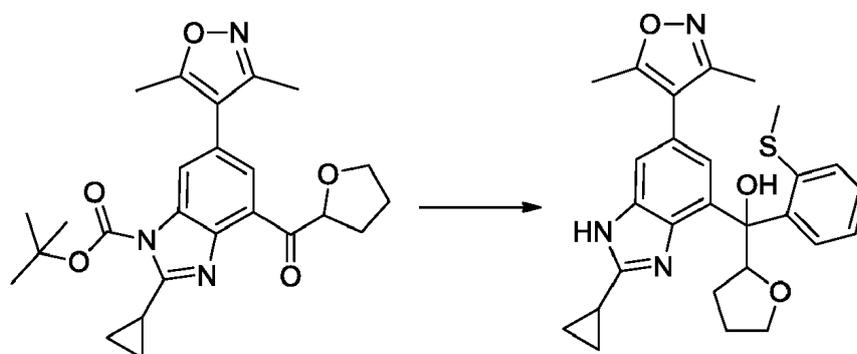
65



15 Los enantiómeros se resolvieron usando una columna Chiralpak AD-H (Heptano: IPA, 70:30) para proporcionar los dos compuestos del título.

### Ejemplo 291

20 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1020-291)



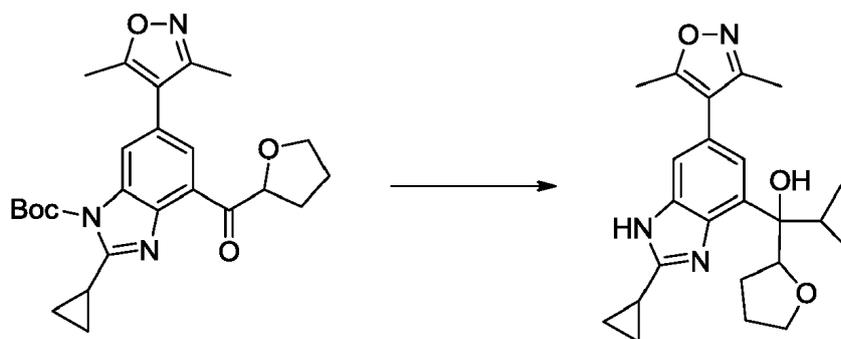
35 La cetona (0,1 g) se disolvió en 2-Me-THF (4 ml), se enfrió a-20° C y se añadió gota a gota el reactivo de Grignard (0,1 ml, 0,5 M en THF). Después de agitar durante 20 min, se añadió MeOH (1 ml), se eliminaron los compuestos volátiles y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar

2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

40 LCMS (m/z +1) 440.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d<sub>3</sub>) δ 12.05 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 0H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 7.7, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4 Hz, 0H), 7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 2.52 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.83 - 1.48 (m, 7H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.19 (s, 1H).

### Ejemplo 292

50 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol (1020-292)



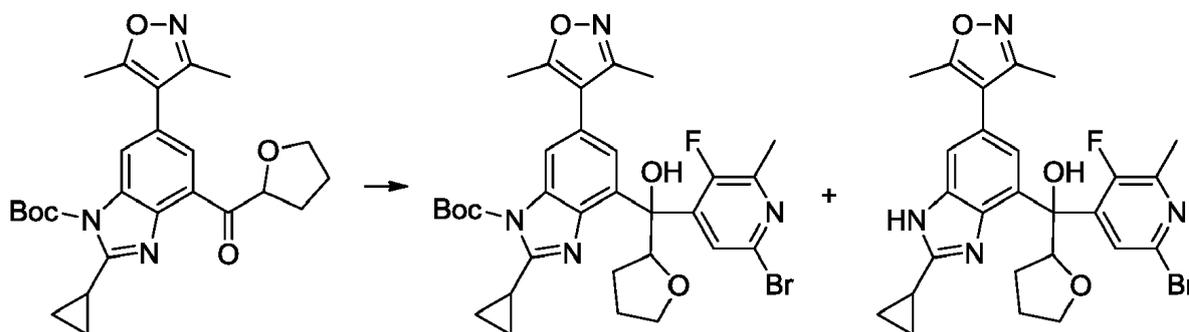
65 A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió iPrMgCl (273 mg, 2,66

mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac., salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), luego (EtOAc al 0-60% en hexano) para dar el producto como producto intermedio de N-Boc que se disolvió en una mezcla de MeTHF (2 ml), TFA (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,2 ml). La solución se calentó a 50° C durante 1 h. La solución se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por HPLC para dar

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahydrofuran-2-il)propan-1-ol. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. MS. m/z 396.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 2.66 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 0.94 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 6H).

### Ejemplo 293

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahydrofurano-2-il)metanol (1020-293)



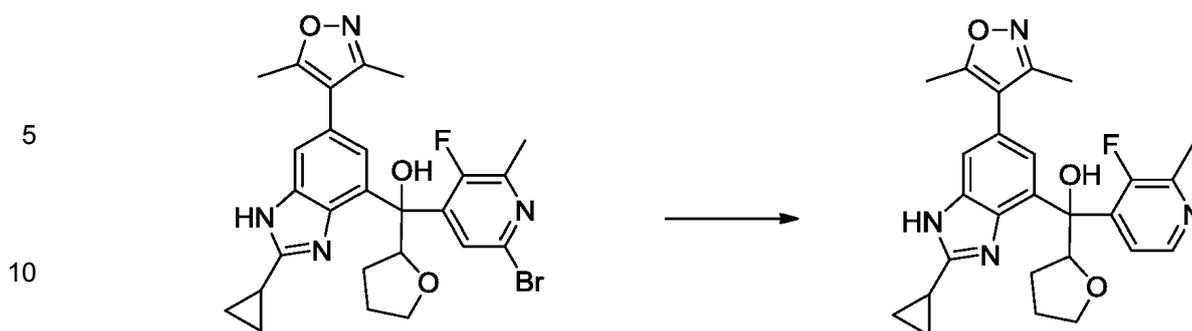
A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-2-piridina (337 mg, 1,77 mmol) en THF (10 ml) se le añadió BuLi (0,113 mg, 1,77 mmol) y la solución se agitó a -78° C durante 1h. A la solución se le añadió una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,443 mmol) en THF (2 ml) y la solución se agitó a -78° C durante 1 h. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso y la solución se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>OS<sub>4</sub>. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahydrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo y (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahydrofuran-2-il)metano.

4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahydrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo: C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. MS. m/z 640.6 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Cloroformo-d) δ 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (td, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.76 (m, 4H), 1.68 (s, 9H), 1.18 (ddt, J = 10.8, 5.3, 2.6 Hz, 4H).

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahydrofurano-2-il)metanol: C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. MS. m/z 541.5 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.07 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 2H).

### Ejemplo 294

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahydrofuran-2-il)metanol (1020-294)



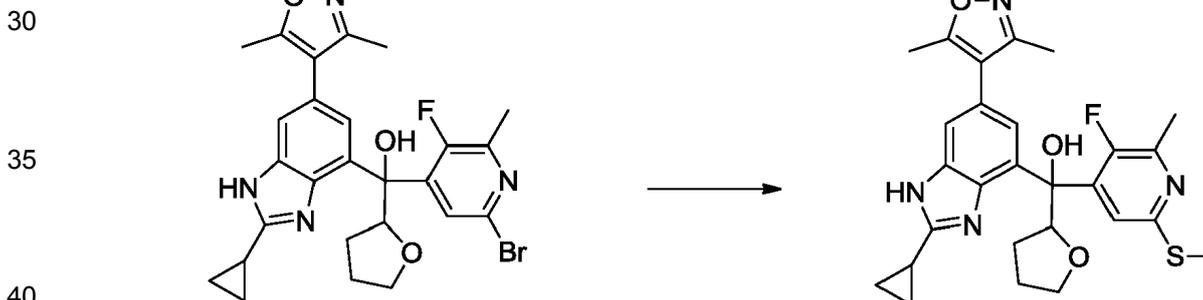
15 Una mezcla de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (25 mg, 0,046 mmol) y Pd/C (10% 10 mg) en MeOH (5 ml) se agitó bajo balón de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

20 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. MS. m/z 463.2 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 7.9, 6.4, 4.4 Hz, 1H), 2.73 (tt, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.78 (qd, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.43 (tt, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 2H).

#### 25 Ejemplo 295

25

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-295)



45 A una solución de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (20 mg, 0,037 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaSMe (0,1 g, exceso) y la mezcla se calentó a 120° C durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

50 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. MS m/z 509.3 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.68 (dq, *J* = 9.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H).

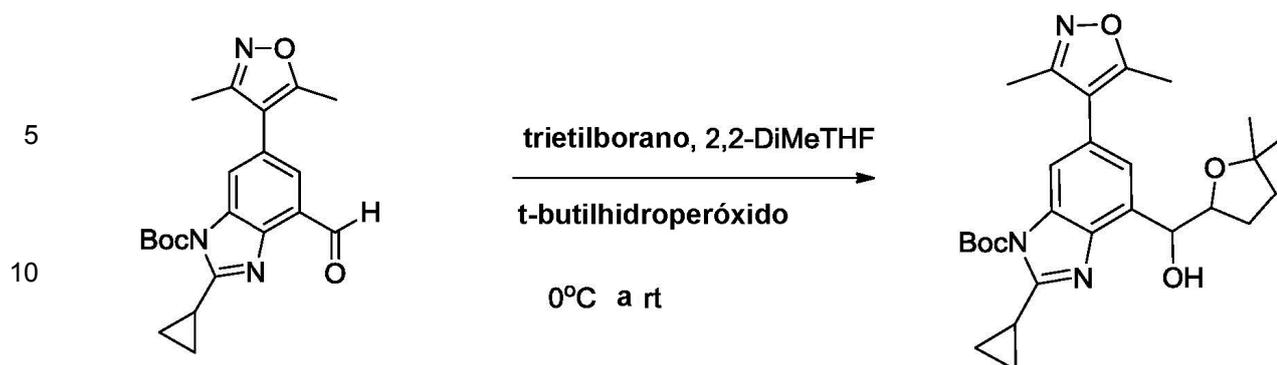
#### 55 Ejemplo 296

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-296)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

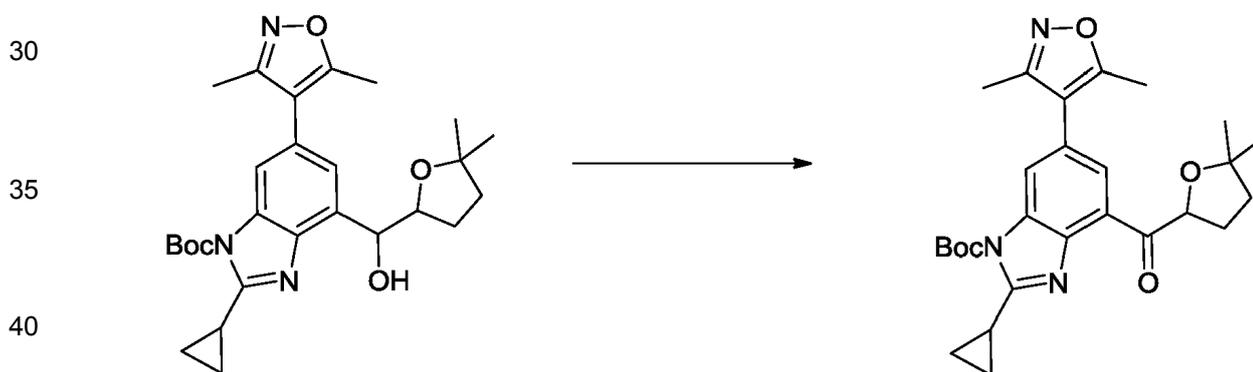
60

65



En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,57 mmol, 1 equiv.) se añadió 2,2-dimetiltetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió a 0° C antes de añadir trietilborano (2,2 ml, 14,16 mmol, 9 equiv.). Se añadió lentamente terc-butilhidroperóxido (1,7 ml, 9,43 mmol, 6 equiv., decanos 6 M) a la mezcla de la reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (enriquecida con una solución de FeSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (2 ml)) y luego con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (505 mg, 41%, dr 3:2). LCMS (m/z +1) 481.14

Paso 2: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



45

50

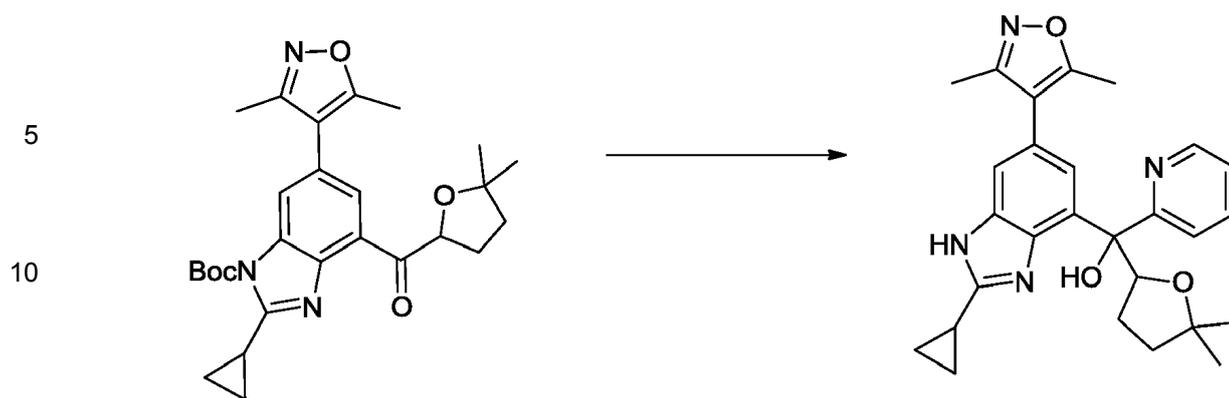
En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (505 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) se añadió DCM (100 ml) y periodinano Dess-Martin (467 mg, 1,10 mmol, 1,5 equiv.). Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (202 mg, y, 57%). LCMS (m/z +1) 480.51

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-yl)metanol

55

60

65

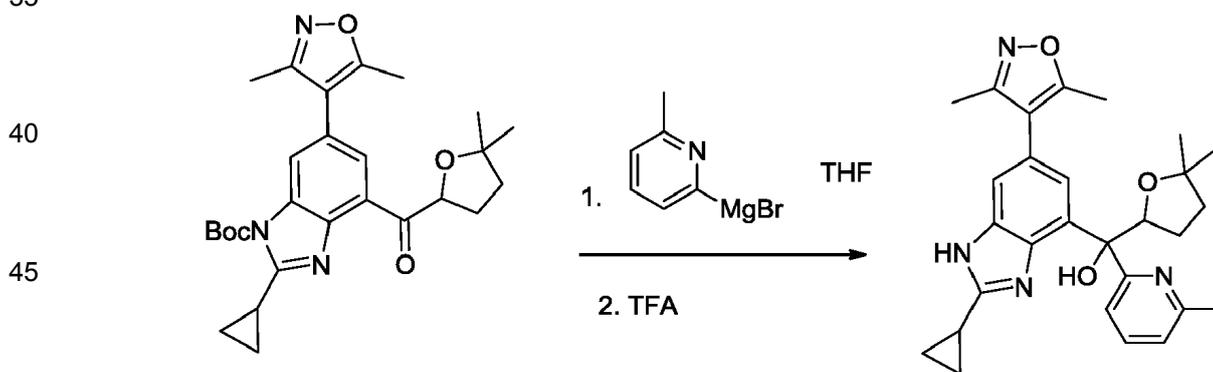


20 En un matraz secado a la llama que contenía 2-bromopirimidina (99  $\mu$ l, 1,04 mmol, 10 equiv.) en THF, se añadió n-BuLi (0,71 ml, 1,14 mmol, 11 equiv.) a  $-78^\circ$  C. La solución se dejó agitar durante 30 minutos, seguido de la adición 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) proporcionado. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il))(piridin-2-il)metanol.

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.76 - 8.59 (m, 1H), 7.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 1H), 5.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 8.5, 5.0, 3.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.90.

### Ejemplo 297

35 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (1020-297)



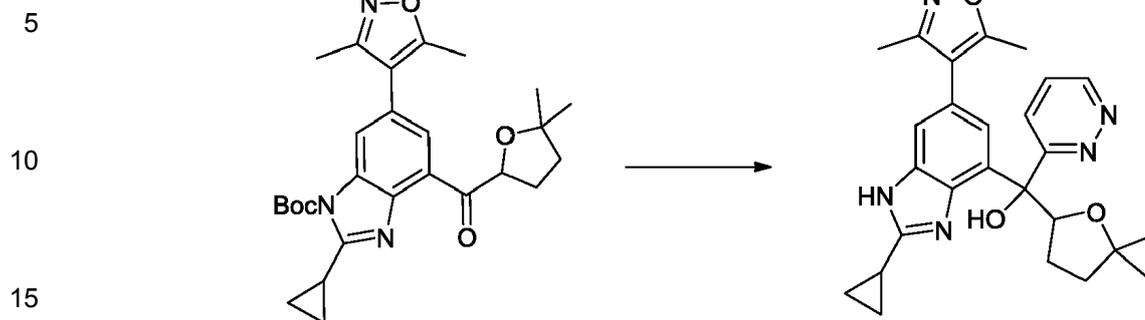
55 En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) se añade THF (5 ml) y se le agrega bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,5 ml, 0,63 mmol, 6 equiv., THF 0,25 M, Rieke Metals). Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (como un diastereómero único racémico).

60  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (q, J = 3.5 Hz, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.24 (s, 4H), 2.05 - 1.81 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.36 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 2H), 1.25 (s, 4H), 1.17 (s, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.87.

### Ejemplo 298

65

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol(1020-298)



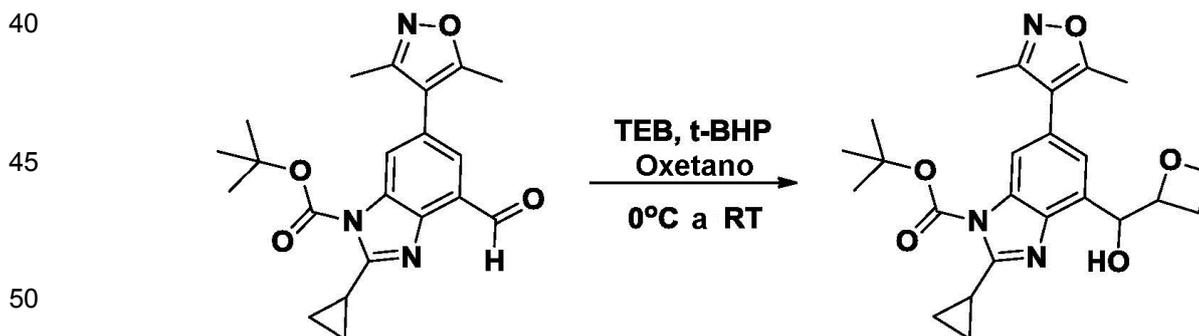
20 En un matraz que contenía piridazina (110  $\mu$ l, 1,15 mml, 8 equiv.) se añadió MeTHF (5 ml) y a esto se le añadió lentamente TMP.MgCl.LiCl (1,46 ml, 1,46 mmol, 10 equiv., 1M) a  $-78^{\circ}$  C durante 10 min. Después de 45 minutos, se añade lentamente a la reacción 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ml). Después de la finalización, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol (como un diastereómero único racémico).

25 LCMS ( $m/z$  +1) 460.23.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  9.33 (dd,  $J$  = 2.3, 1.2 Hz, 0H), 9.18 (dd,  $J$  = 5.5, 1.2 Hz, 0H), 9.11 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J$  = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 5.5, 2.4 Hz, 0H), 7.65 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 0H), 7.48 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.41 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 5H), 2.13 - 1.86 (m, 3H), 1.86 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 4H), 1.34 - 1.10 (m, 8H), 1.06 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.96.

### Ejemplo 299

35 Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol (1020-299)

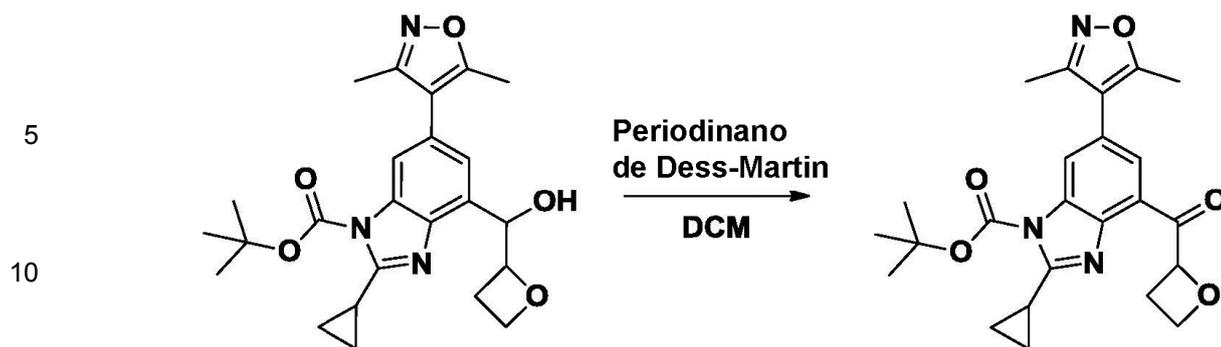
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



55 En un matraz que contiene 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,73 mmol) se añade oxetano (10 ml) y se enfría a  $0^{\circ}$  C antes de añadir trietilborano (3,1 ml, 3,14 mmol, 1M en hexanos). Se añade lentamente terc-butilhidroperóxido (0,27 ml, 1,6 mmol, 5,5 M) a la mezcla de la reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (enriquecida con una solución de  $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2 ml)) y luego con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ . MS.  $m/z$  440.5 ( $M+1$ ).

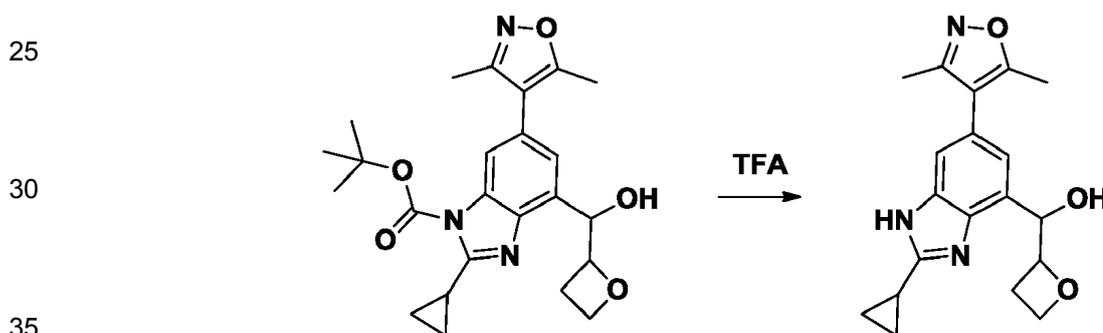
65 Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



15 A un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0,35 mmol) se le añadió Periodinano de Dess-Martin (0,194 g, 0,46 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completado, la solución se inactivó con tiosulfato de sodio saturado y se dejó agitar durante 20 minutos. Una vez completado, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía flash en columna (97,7 mg, 63% de rendimiento).

20

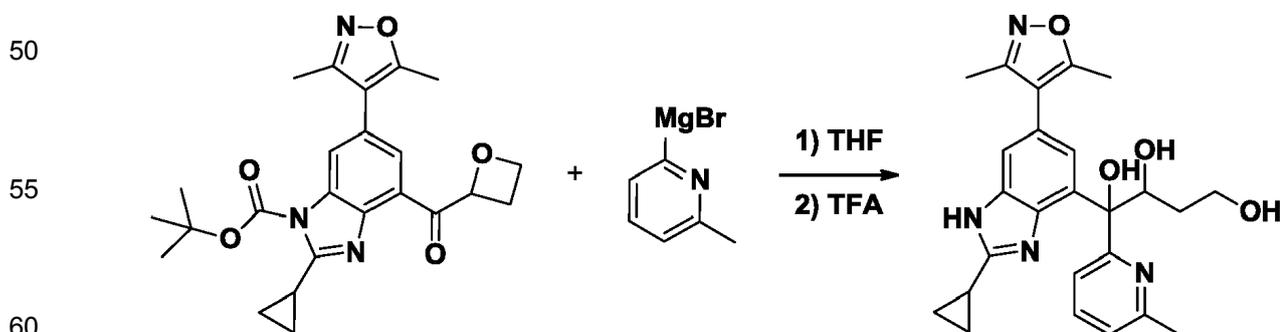
Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol



40 A un matraz que contenía 5 ml de TFS se le añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 0,08 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completada, la solución se concentró al vacío y luego se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol.  
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. MS. m/z 440.5 (M+1).

**Ejemplo 300**

45 Preparación de 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butano-1,2,4-triol (1020-300)



65 En un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,1 mmol) se añadió bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,74 ml, 0,69 mmol, 0,25 M) en THF. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completada, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

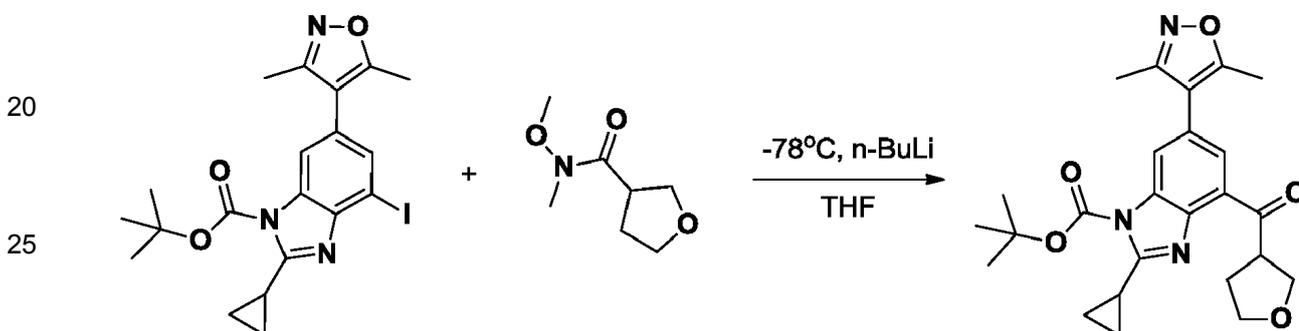
NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butano-1,2,4-triol.

5  $C_{25}H_{28}N_4O_4$ . MS. m/z 449.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  7.83 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J = 10.3, 2.0$  Hz, 2H), 3.70 (dd,  $J = 7.2, 5.3$  Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 4H).

### Ejemplo 301

10 Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanol (1020-301)

15 Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



30 En un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (712 mg, 1 mmol) y N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (215 mg, 1 mmol) a  $-78^\circ C$  en THF se añadió n-BuLi (1,1 ml, 2 mmol, 1,6 M). La solución se dejó agitar durante 10 minutos, luego se retiró del baño frío para calentar a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se inactivó con DI  $H_2O$  y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)terthidriro3-tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,56 mg, 46% de rendimiento).

35  $C_{25}H_{29}N_3O_5$ . MS. m/z 452.5 (M+1).

40 Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanol



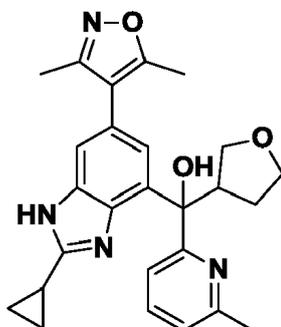
55 Se sintetizó de una manera similar a la del Ejemplo 288, sustituyendo el 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0,6 mmol).

60  $C_{25}H_{26}N_4O_3$ . MS. m/z 431.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8.60 (dd,  $J = 6.7, 5.6$  Hz, 2H), 7.92 - 7.81 (m, 5H), 7.64 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 7H), 3.83 - 3.71 (m, 6H), 3.65 (dt,  $J = 15.8, 8.7$  Hz, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H).

65

**Ejemplo 302**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanol (1020-302)



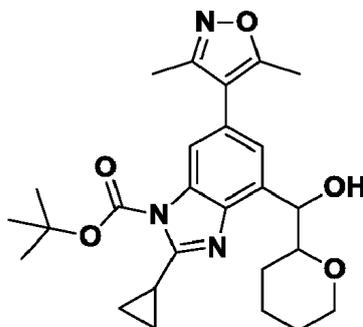
Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanol de una manera similar a la del ejemplo 301, paso 2, sustituyendo el bromuro de piridin-2-il magnesio por bromuro de (6-metilpiridin-2-il) magnesio (2,4 ml, 0,61 mmol, 0,25 M).

$C_{26}H_{28}N_4O_3$ . MS. m/z 445.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  7.89 (ddd,  $J = 13.2, 12.1, 7.8$  Hz, 3H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.63 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 3.1, 1.3$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 5H), 3.83 - 3.72 (m, 5H), 3.70 - 3.61 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 9H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (ddd,  $J = 18.6, 11.8, 5.6$  Hz, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 2H).

**Ejemplo 303**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol (1020-303)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



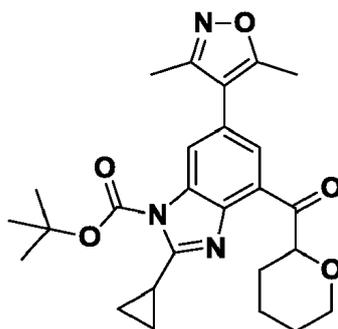
Se sintetizó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar al 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo, Sustituyendo el solvente de oxetano por tetrahidropirano.

$C_{26}H_{33}N_3O_5$ . MS. m/z 468.6 (M+1).

Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

5

10



15

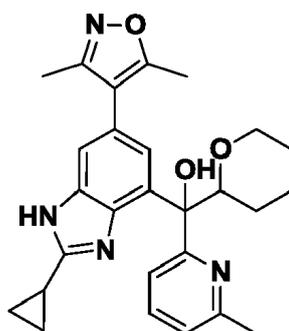
Se sintetizó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo de una manera similar al 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo, sustituyendo el 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (184 mg, 0,39 mmol) (87,5 mg, 48% de rendimiento).

20

Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol

25

30



35

40

Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 302, sustituyendo el 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.  $C_{27}H_{30}N_4O_3$ . MS.  $m/z$  459.5 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 4.5, 3.1$  Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (td,  $J = 8.5, 4.2$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 6H), 1.42 - 1.18 (m, 6H).

45

#### Ejemplo 304

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahydrofuran-3-il)metanol (1020-304)

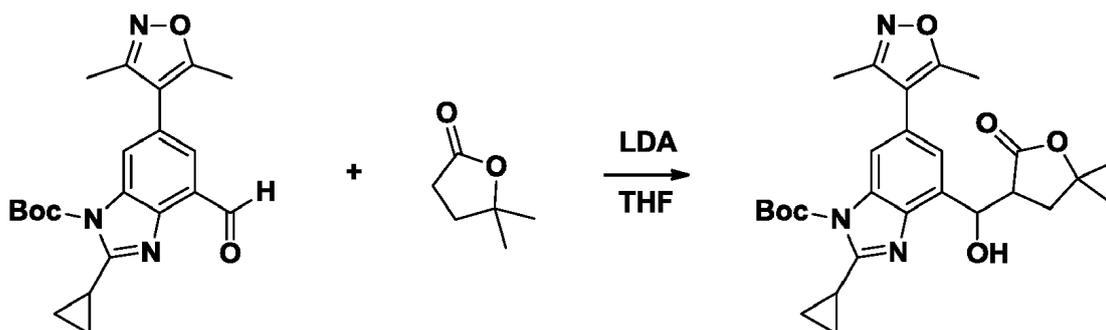
50

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahydrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

55

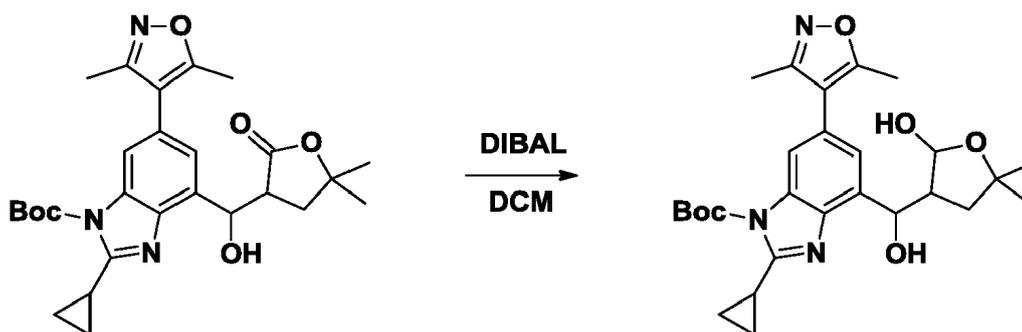
60

65



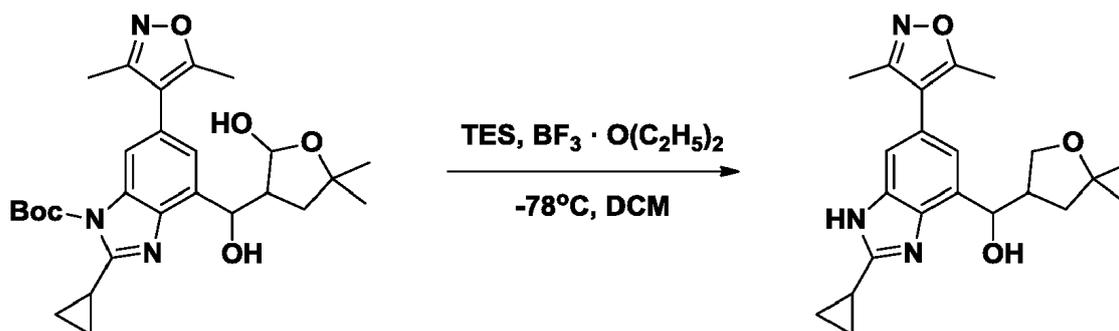
En un matraz secado a la llama que contenía 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (90 mg, 0,79 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió LDA (0,59 ml, 1,18 mmol, 2M). La mezcla de la reacción se dejó agitar durante 10 minutos, seguido de la adición de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,79 mmol). Una vez completada, la solución se inactivó con  $\text{DI H}_2\text{O}$  y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 10% de rendimiento).  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ . MS m/z 496.6 (M+1).

Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,065 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió DIBAL (0,21 ml, 1 M en hexanos). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completada, la solución se inactivó con HCl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$ . MS m/z 498.6 (M+1).

Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol

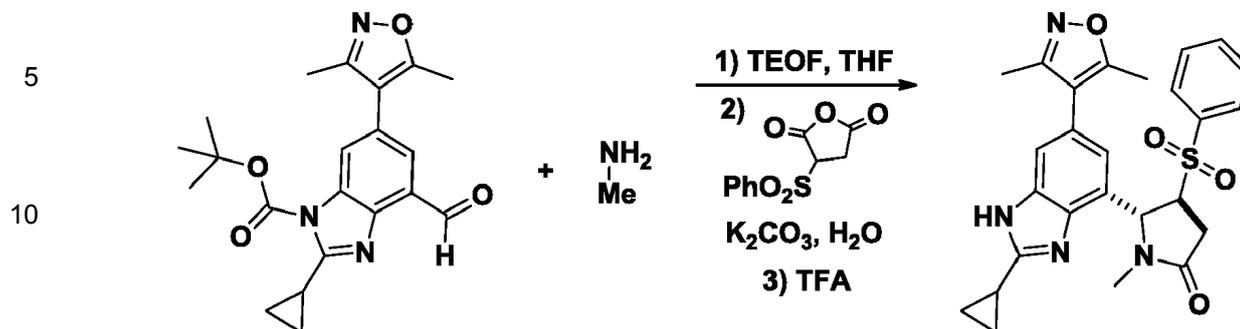


A un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (11 mg, 0,02 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió trietilsilano (0,14 ml, 0,84 mmol), seguido de dietil eterato de trifluoruro de boro (0,06 ml, 0,44 mmol). La reacción se dejó hacer durante la noche. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por HPLC prep. para proporcionar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol.  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ . MS m/z 382.2 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.47 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.57 (tt,  $J = 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.42 (dt,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

### Ejemplo 305

Preparación de (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-

(fenilsulfonilo)pirrolidin-2-ona (1020-305)



20

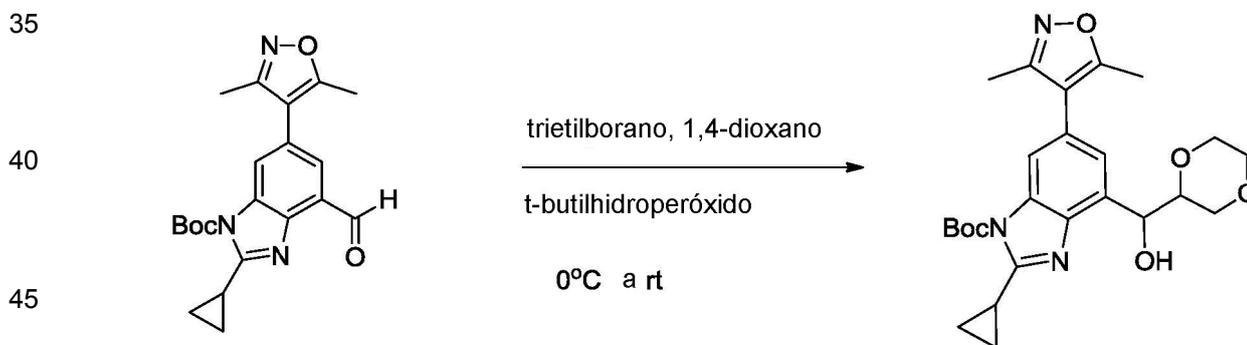
25

En un matraz secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol) se le añadió metilamina (0,262 ml, 0,52 mmol) y trietilortoformiato (0,262 ml, 2 mmol). La solución se dejó agitar durante 3 horas, seguido de la adición de 3-(fenilsulfonil)dihidrofuran-2,5-diona (0,13 g, 0,53 mmol). La solución se dejó agitar durante 3 horas más, seguido de la adición de carbonato de potasio (145 mg, 1 mmol) y agua DI. Una vez completada, la solución se inactivó con DI H<sub>2</sub>O y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al producto bruto se le añadieron 5 ml de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-ona. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. MS. m/z 491.6 (M+1).

**Ejemplo 306**

30 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-306)

Paso 1: 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



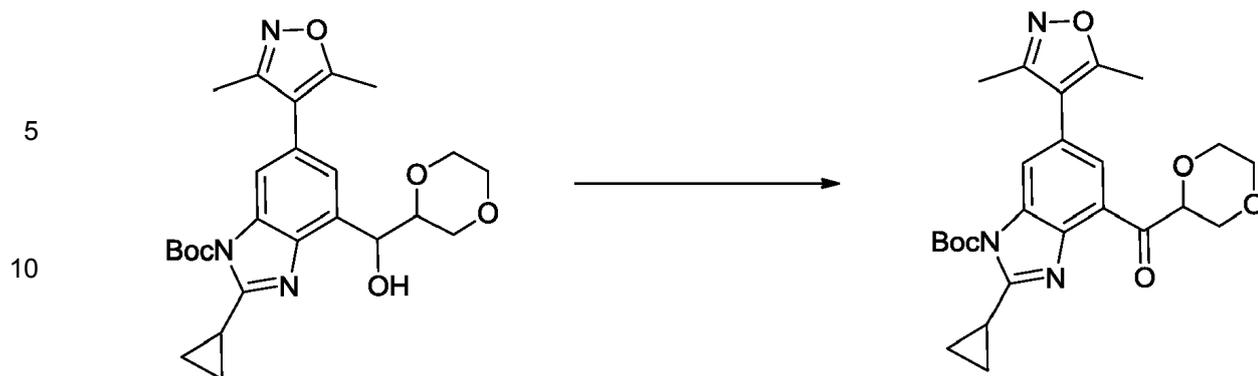
50

55

En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,57 mmol, 1 equiv.) se añadió 1,4-dioxano (40 ml) y se enfrió a 0° C antes de añadir trietilborano (2,7 ml, 18,88 mmol, 12 equiv.). Se añadió lentamente terc-butilhidroperóxido (2,86 ml, 15,73 mmol, 10 equiv., decanos 6M) a la mezcla de la reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (enriquecida con una solución de FeSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (2 ml)) y luego con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 18%, dr 5:3). LCMS (m/z +1) 470.55

60 Paso 2: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

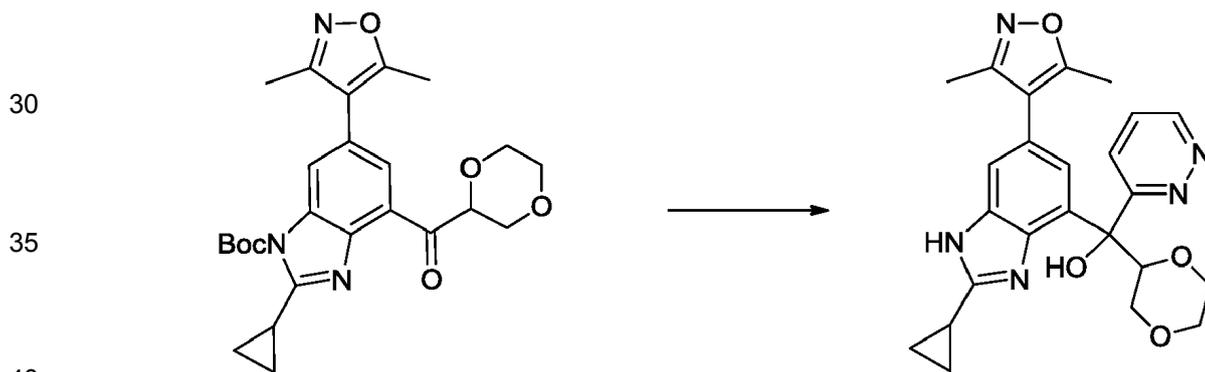
65



20 En un matraz que contenía 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[3d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) se añadió DCM (100 ml) y periodinano de Dess-Martin (164 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). Una vez completada, la reacción se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (102 mg, 75%).

LCMS (m/z +1) 468.55

25 Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol



45 En un matraz que contenía piridazina (110  $\mu\text{l}$ , 1,15 mml, 10 equiv.) se añadió MeTHF (5 ml) y se le añadió lentamente  $\text{TMP.MgCl.LiCl}$  (1,46 ml, 1,46 mmol, 10 equiv., 1M) a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 min. Después de 45 minutos, se añadió a la reacción 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ml). Una vez completada, la reacción se inactivó y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Después de secar con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. Al material bruto se le añade TFA (5 ml) y se deja agitar durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (como un diastereómero único racémico).

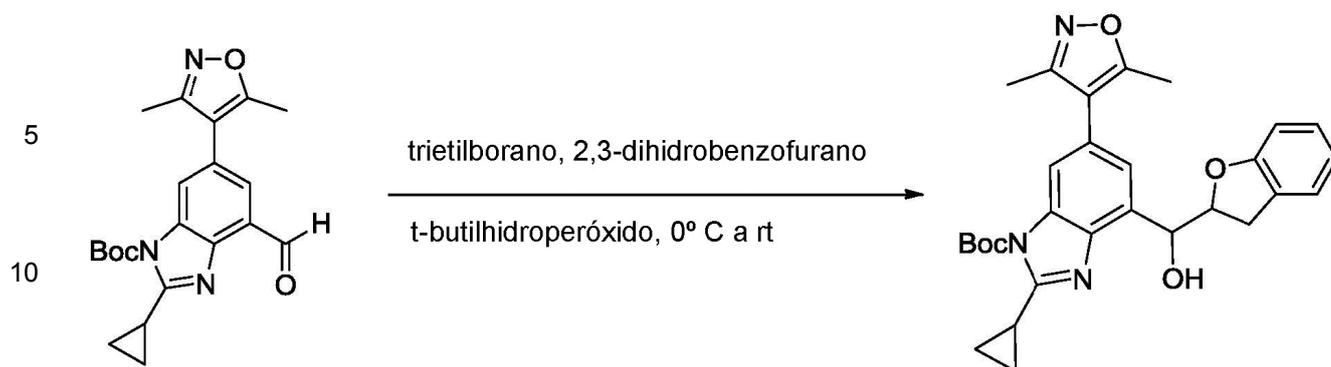
50 LCMS (m/z +1) 448.62.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  9.45 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1H), 9.18 (dd, J = 5.5, 1.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 22.5, 1.3 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 23.9, 11.5, 2.9 Hz, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 3H), 3.58 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.79 - 1.46 (m, 2H), 1.40 (ddd, J = 7.5, 4.8, 2.7 Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.96.

### 55 Ejemplo 307

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (1020-307)

60 Paso 1: 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

65



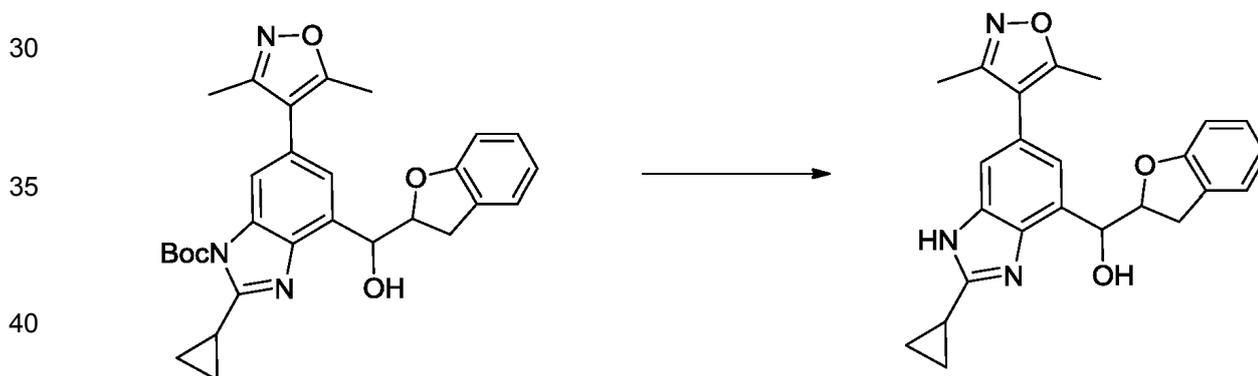
15

20

25

En un matraz que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.) se añadió 2,3-dihidrobencofurano (10 ml) y se enfrió a 0° C antes de añadir trietilborano (0,91 ml, 6,29 mmol, 12 equiv.). Se añadió lentamente terc-butilhidroperóxido (0,57 ml, 3,14 mmol, 6 equiv., decanos 5,5 M) a la mezcla de la reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con solución de NH<sub>4</sub>OH (5 ml) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (enriquecida con una solución de FeSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (2 ml)) y luego con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de secar con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobencofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (dr 3: 2).  
LCMS (m/z +1) 502.60

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol



45

50

A 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobencofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) se añade De TFA (3 ml). Después de 30 minutos, la reacción se completó y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobencofuran-2-il)metanol.  
LCMS (m/z +1) 402.50. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.52 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.21 - 5.02 (m, 1H), 3.25 (dt, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 2.24 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 1.56 (ddd, J = 8.4, 5.1, 3.3 Hz, 3H), 1.49 - 1.30 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ -77.71

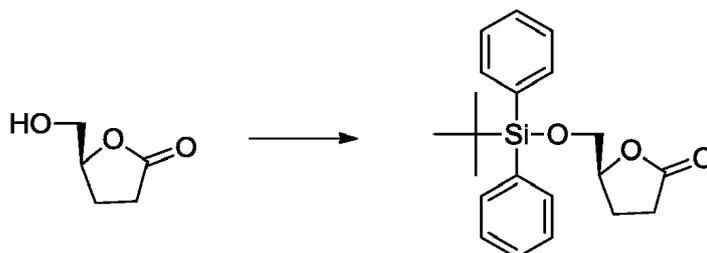
### 55 Ejemplo 308

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-308)

60 Paso 1: (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

65

5



10

A una solución de (S)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (5 g, 43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se le añadió imidazol (8,74 g, 129 mmol) y TBDPSCI (14,2 g, 52 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con EtOAc (300 ml) y la solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexano) para dar (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona.

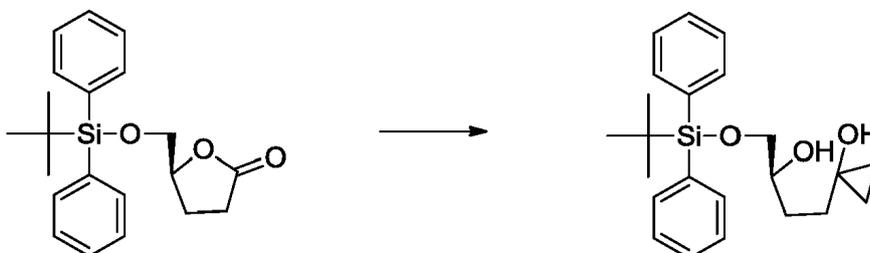
15

$^1\text{H}$  NMR (Cloroformo-d)  $\delta$  7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 11.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 11.4, 3.4$  Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J = 17.5, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 17.7, 9.9, 6.6$  Hz, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).

20

Paso 2: (S)-1-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol

25



30

A una solución de (S)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (15,2 g, 42,88 mmol) en THF (200 ml) se añadió  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (4,87 g, 17,15 mmol) seguido de la adición de una solución de  $\text{EtMgBr}$  (14,29 g, 107 mmol, 3M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ) a 15-20° C y la solución se agitó a 15° C durante 1 h adicional. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso. Se filtró y se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexano) para dar (S)-1-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol (15,2 g, 92%).

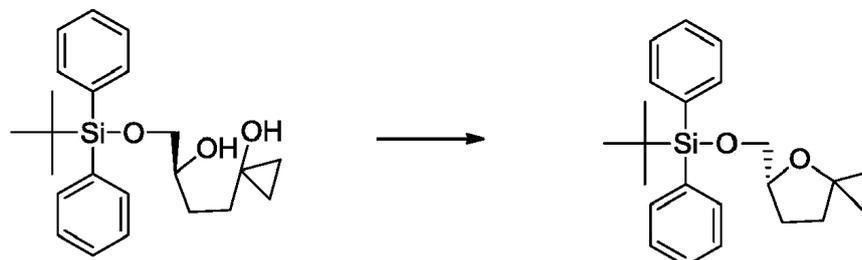
35

$^1\text{H}$  NMR (Cloroformo-d)  $\delta$  7.69 - 7.63 (m, 4H), 7.50 - 7.33 (m, 5H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.1, 3.5$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 10.1, 8.1$  Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.84 (td,  $J = 7.5, 3.1$  Hz, 1H), 0.78 - 0.67 (m, 3H).

40

Paso 3: (R)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terc-butil)difenilsilano

45



50

A una solución de (S)-1-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol (15,2 g, 39,5 mmol) en THF (150 ml) se le añadió  $\text{Ph}_3\text{P}$  (15,55 g, 59,3 mmol) y luego azocarboxilato de diisopropilo (11,99 g, 59,28 mmol) a temperatura ambiente, luego la solución se calentó a 60° C durante 4 h. La solución se concentró hasta la sequedad y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solución se filtró a través de gel de sílice (2 pulgadas de alto) para eliminar la mayor parte del fosfóxido de fenilo. La columna se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado combinado se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexano) para dar (R)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terc-butil)difenilsilano (9,5 g, 65,6%).

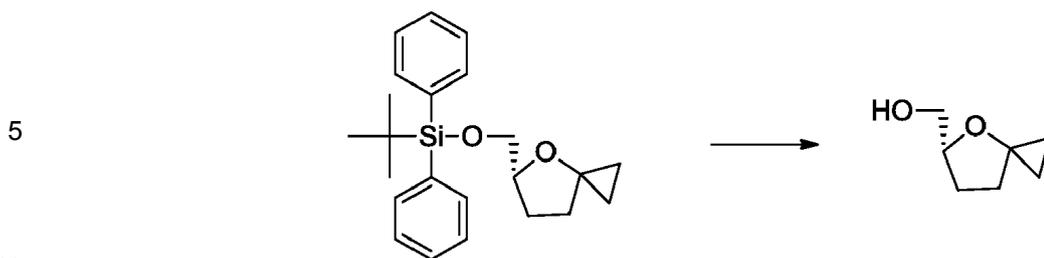
55

$^1\text{H}$  NMR (Cloroformo-d)  $\delta$  7.71 - 7.59 (m, 4H), 7.46 - 7.31 (m, 6H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.72 (dd,  $J = 10.4, 4.9$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 0.49 - 0.40 (m, 2H).

60

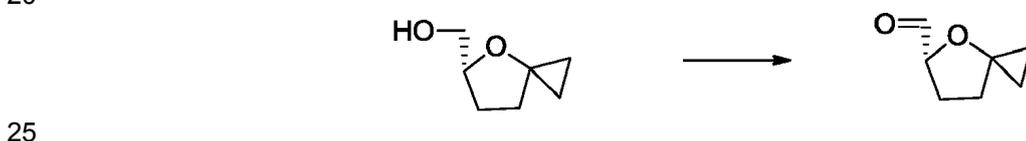
Paso 4: (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetano

65



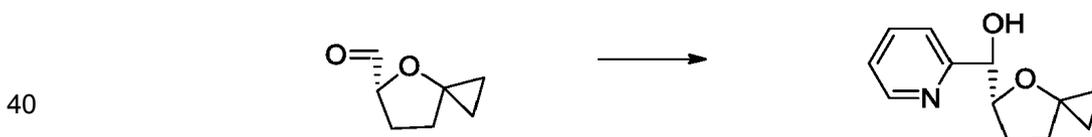
15 A una solución de (R)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terc-butildifenilsilano) (9,5 g, 25,9 mmol) en THF (150 ml) se le añadió TBAF (6,8 g, 25,9 mmol) 1 M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 10-80% en hexano) para dar (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol (3,0 g, 90,4%).  
 $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo- $d$ )  $\delta$  4.25 - 4.08 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J$  = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J$  = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 2.00- 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 0.89 - 0.80 (m, 2H), 0.61 - 0.40 (m, 2H).

20 Paso 5: (R)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbaldehído



30 A una solución de (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol (0,2 g, 1,56 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió periodinano de Dess-Martin (0,99 g, 2,34 mmol) en una sola porción. A la mezcla se añadieron dos gotas de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió periodinano de Dess-Martin (0,6 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. A la mezcla se le añadió hexano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtró y el sólido se lavó con 10 ml de solución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexano (1:1). Se eliminó el solvente y el residuo se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) y se filtró. El filtrado sólido se concentró hasta la sequedad a temperatura ambiente y el residuo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

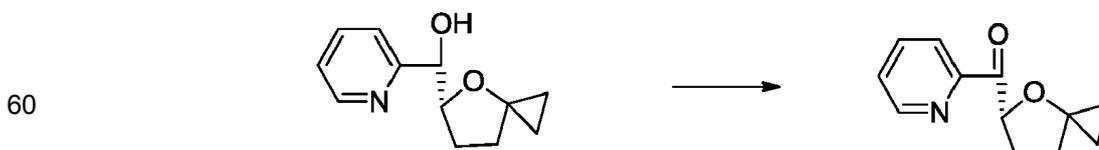
35 Paso 6: (R,S)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol



45 A solución de 2-bromopiridina (2,47 g, 15,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió BuLi (1,6 M en hexano, 15,6 mmol) y la solución se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h para formar litio de 2-piridina-litio.

50 A la solución se le añadió una solución del aldehído preparado en el paso 5 en THF (4 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  y la solución se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 20 min. A la solución se le añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80% en hexano) para dar (R,S)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (45 mg, 14%) como una mezcla de diastereómeros.  
 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ . MS  $m/z$  206.2.  $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo- $d$ )  $\delta$  8.54 (ddt,  $J$  = 6.3, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (dddd,  $J$  = 7.7, 4.5, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J$  = 23.7, 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 2.23 - 1.74 (m, 4H), 1.05 - 0.75 (m, 2H), 0.63 - 0.34 (m, 2H).

55 Paso 7: (R)-piridin-2-il(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanona

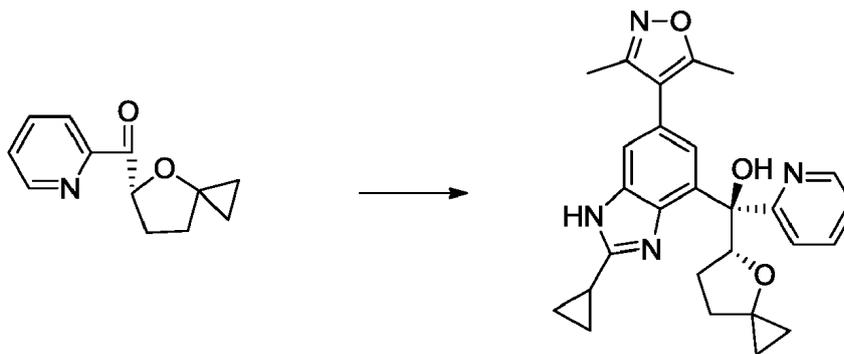


65 A una solución de (R)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (0,19 g, 0,93 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (0,59 g, 1,39 mmol) en una porción y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc al 0-70% en hexano) para dar (R)piridin-2-il(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanona como un sólido (85 mm, 45%).

$C_{12}H_{13}NO_2$ . MS m/z 204.08 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8.67 (ddd,  $J = 4.9, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.08 (dt,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 7.84 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $J = 7.6, 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.79 (dd,  $J = 8.5, 7.1$  Hz, 1H), 2.71 (dtd,  $J = 11.7, 8.2, 5.4$  Hz, 1H), 2.21 - 1.87 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H), 1.03 - 0.90 (m, 1H), 0.65 - 0.46 (m, 2H).

Paso 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol



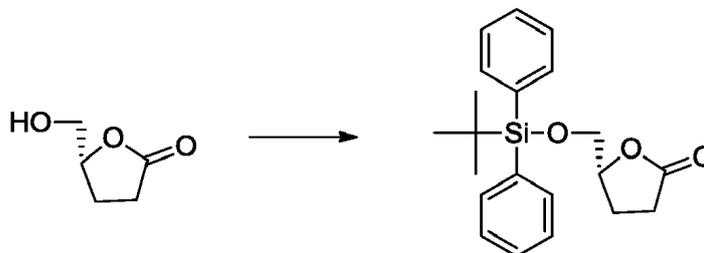
A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (472 mg, 0,98 mmol) en THF (10 ml) se añadió BuLi (63 mg, 0,98 mmol, 1,6 M en THF) seguido de la adición inmediata de una solución de (R)-piridin-2-il(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanona (40 mg, 0,2 mmol) en THF (4 ml) y la solución se agitó a  $-78^\circ C$  durante 30 min. Se añadió  $NH_4Cl$  acuoso y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ $CH_2Cl_2$  al 0-20%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo que se disolvió en THF (2 ml), TFA (2 ml) y agua (0,2 ml). La solución se calentó a  $50^\circ C$  durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol.

$C_{27}H_{28}N_4O_3$ . MS. m/z 457.3 (M+1).  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.60 (dt,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 5.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J = 8.5, 5.1, 3.5$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 - 1.81 (m, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 2H), 0.83 (ddd,  $J = 11.3, 6.5, 5.2$  Hz, 1H), 0.70 (ddd,  $J = 11.3, 6.3, 4.6$  Hz, 1H), 0.59 - 0.40 (m, 2H).

### Ejemplo 309

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-309)

Paso 1: (R)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

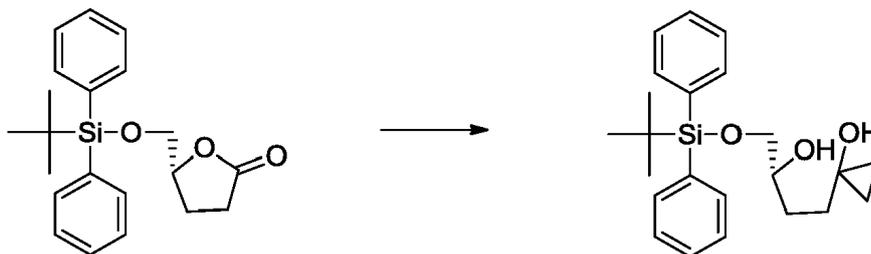


Se sintetizó (R)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona de una manera similar a la del ejemplo 308, paso 1.

(R)-5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona:  $^1H$  NMR (Cloroformo-*d*)  $\delta$  7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.49 - 7.32 (m, 6H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 11.3, 3.4$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 11.4, 3.4$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $J = 17.4, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 2.51 (ddd,  $J = 17.7, 10.0, 6.6$  Hz, 1H), 2.36 - 2.09 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)

Paso 2: (R)-1-(4-(((terc-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol

5



10

Se preparó (R)-1-(4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol a partir de (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona de una manera similar a la del Ejemplo 308, paso 2.

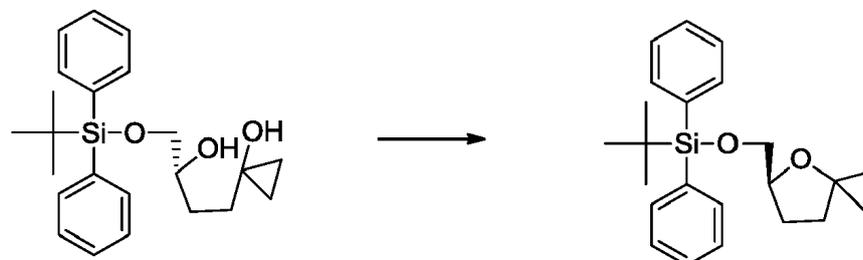
15

(R)-1-(4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol:  $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo-*d*)  $\delta$  7.71 - 7.59 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 6H), 3.85 (dtd,  $J = 11.6, 5.8, 3.5$  Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.52 (dd,  $J = 10.1, 8.1$  Hz, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 9H), 0.84 (td,  $J = 7.5, 3.1$  Hz, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H).

20

Paso 3: (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano

25



30

Se preparó (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano a partir de (R)-1-(4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol de una manera similar a la del ejemplo 308, paso 3.

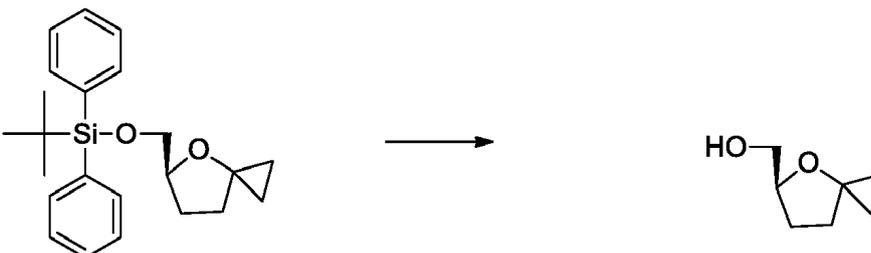
35

(S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano:  $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo-*d*)  $\delta$  7.75 - 7.61 (m, 4H), 7.48 - 7.29 (m, 6H), 4.17 (dq,  $J = 7.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 10.4, 5.0$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.5, 5.6$  Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.79 (q,  $J = 1.6, 1.0$  Hz, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H).

40

Paso 4: (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol

45



50

Se preparó (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol a partir de (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano de una manera similar a la del Ejemplo 308, paso 4.

55

(S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol:  $^1\text{H NMR}$  (Cloroformo-*d*)  $\delta$  4.23 - 4.09 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J = 11.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 11.6, 6.2$  Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 0.92 - 0.79 (m, 2H), 0.60 - 0.40 (m, 2H).

60

Paso 5: (S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbaldehído

60

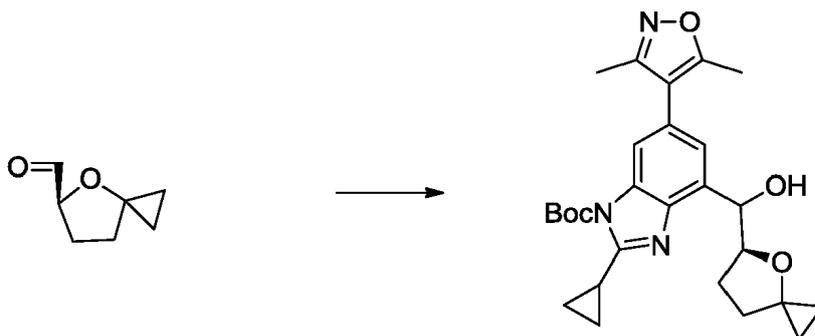


65

Se preparó (S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbaldehído a partir de (S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-ilmetanol de una manera similar a la del ejemplo 308, paso 5. El aldehído bruto preparado se purificó mediante columna de gel de sílice (Et<sub>2</sub>O al 0-100% en hexano) para dar (S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbaldehído puro que se usó para la reacción siguiente recién preparado.

<sup>1</sup>H NMR (Cloroformo-*d*) δ 9.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 8.4, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.33 (dtd, *J* = 12.6, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.19 (ddt, *J* = 12.8, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 12.1, 8.5, 6.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, *J* = 12.1, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 1.01 - 0.83 (m, 2H), 0.66 - 0.43 (m, 2H).

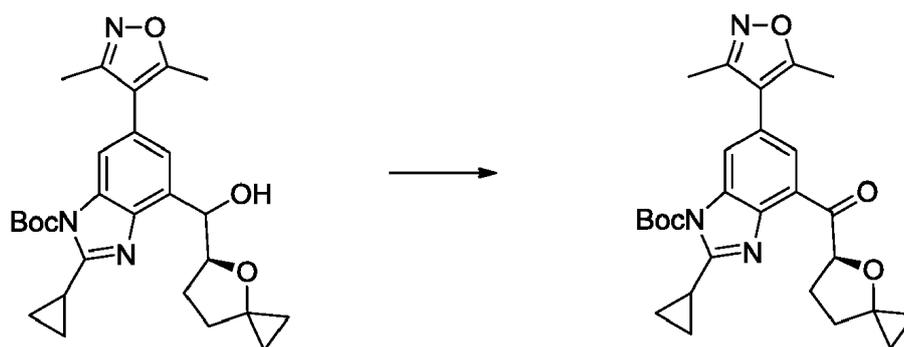
Paso 6: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,46 g, 3,04 mmol) en THF (40 ml) se añadió BuLi (2 ml, 1,6 M en hexanos) a -78° C. A la solución se le añadió una solución recién preparada de una manera similar a la del Ejemplo 308, paso 6 en THF (4 ml) a -78° C inmediatamente y la solución se agitó a -78° C durante 20 minutos. A la solución se le añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80% en hexano) a 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 15%) como una mezcla de diastereoisómeros.

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. MS m/z 479.9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Cloroformo-*d*) δ 7.69 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.28 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.08 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 11H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 0.95 - 0.72 (m, 2H), 0.49 (ddd, *J* = 28.2, 5.4, 4.1 Hz, 2H).

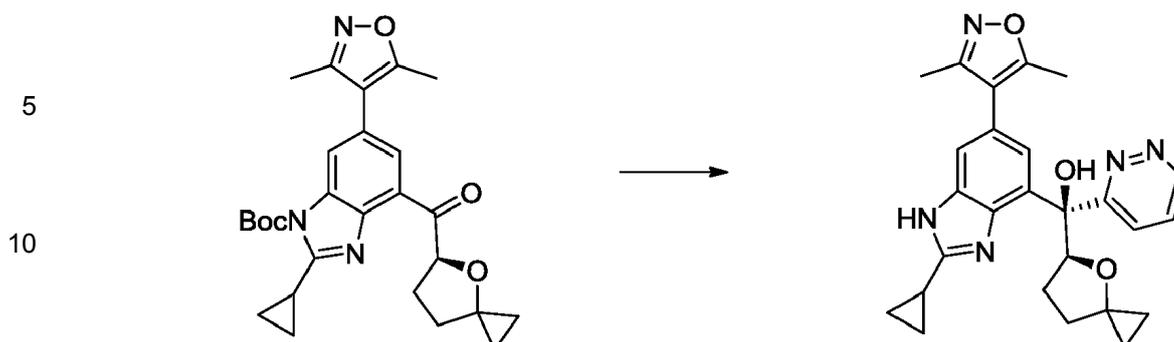
Paso 7: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (252 mg, 0,60 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El sólido se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-70% en hexano) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido.

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. MS m/z 477.8 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Cloroformo-*d*) δ 8.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 1.91 (m, 3H), 1.72 (s, 9H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 0.93 (m, 2H), 0.62 - 0.52 (m, 2H).

Paso 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptano-5-il)metanol



15 A una solución de piridazina (84 mg, 1,05 mmol) en THF (4 ml) se añadió TMP-MgCl-LiCl (1,04 mmol, 1,0 M en hexano/tolueno) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Una gran cantidad de sólido precipitó en la mezcla de la reacción. Se añadieron 3 ml de THF para enjuagar el sólido en la pared del matraz. A la mezcla se le añadió

20 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,1 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-20%) para dar productos protegidos con Boc y de-Boc. La mezcla combinada se trató con TFA (2 ml), THF (2 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 ml). La solución se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto. La HPLC indicó que el producto era una mezcla de diastereómeros con una proporción de 92:8.

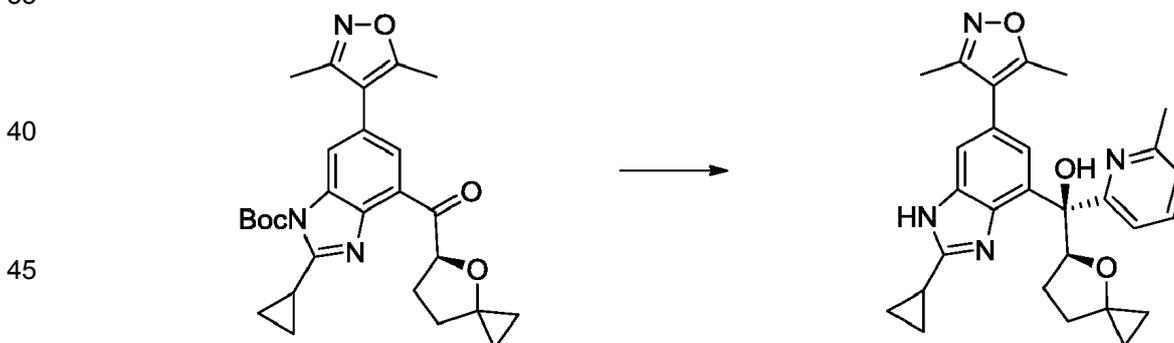
25  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ . MS m/z 558.4 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  9.38 (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz, 1H), 9.17 (dd,  $J = 5.5, 1.2$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 5.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 18.2, 1.4$  Hz, 2H), 5.13 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.65 (td,  $J = 8.4, 4.2$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 2H), 0.57 - 0.42 (m, 2H).

30

### Ejemplo 310

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-310)

35



50 A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,126 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución de bromuro de 6-metilpiridinil-2-magnesio (148 mg, 0,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso seguido de extracción con EtOAc (150 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el producto intermedio protegido por N-Boc bruto que se disolvió en THF-TFA- $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml-2 ml-0,2 ml). La solución se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il) metanol que contiene impurezas inseparables (5-8%).

55  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ . MS m/z 471.2 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.87 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (q,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 3H), 1.53 (dd,  $J = 9.4, 2.5$  Hz, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 0.85 (dt,  $J = 10.4, 5.3$  Hz, 1H), 0.79 - 0.64 (m, 1H), 0.59 - 0.39 (m, 2H).

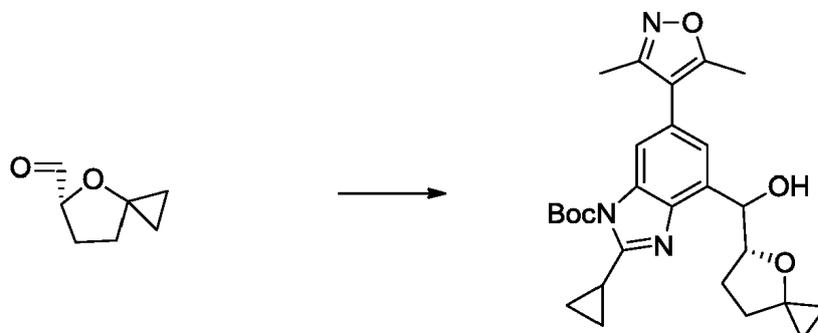
60

### Ejemplo 311

65

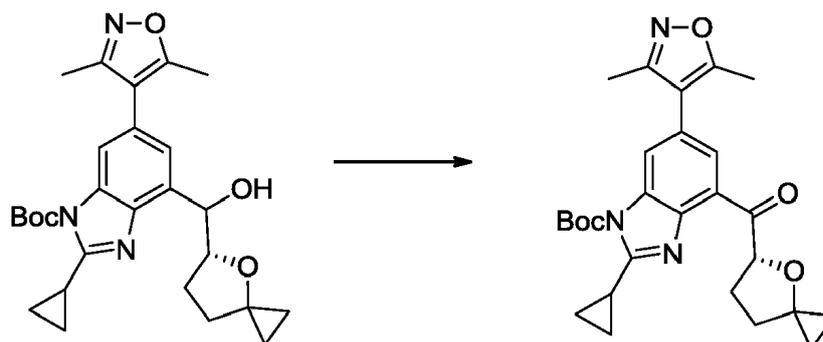
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-311)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se preparó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo a partir de R-aldehído de una manera similar a la del Ejemplo 309, paso 6.

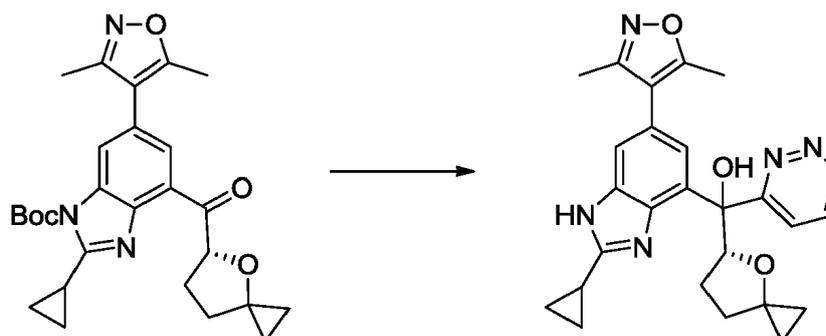
Paso 2: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se preparó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (R)-terc-butilo a partir de R-alcohol de una manera similar a la del Ejemplo 309, paso 7.

$C_{27}H_{31}N_3O_5$ . MS m/z 477.7 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 - 1.91 (m, 4H), 1.72 (s, 9H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.20 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 1.17 - 0.93 (m, 2H), 0.57 (td, J = 2.6, 0.8 Hz, 2H).

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol



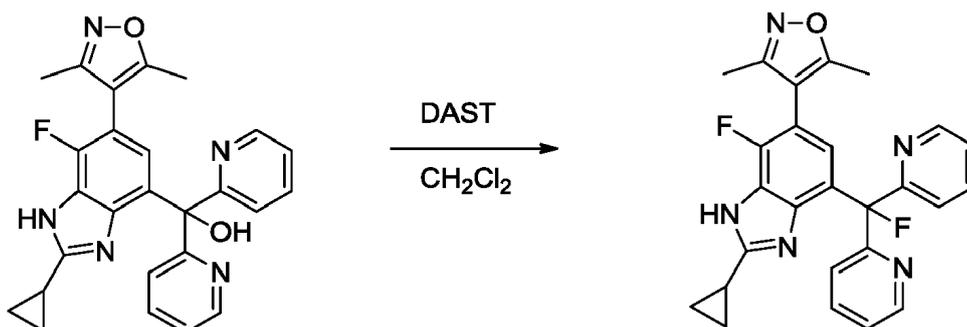
Se preparó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-

oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol a partir de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de (R)-terc-butilo de una manera similar a la del Ejemplo 309, paso 8. La HPLC indicó que el producto era una mezcla de diastereómeros con una proporción de 56/39.

$C_{26}H_{27}N_5O_3$ . MS m/z 458.15 (M+1).  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  9.37 (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz), 9.16 (dd,  $J = 5.5, 1.2$  Hz), 9.09 (dd,  $J = 5.0, 1.6$  Hz), 8.13 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.02 (dd,  $J = 5.5, 2.4$  Hz), 7.72 (dd,  $J = 8.7, 5.0$  Hz), 7.64 (d,  $J = 1.5$  Hz), 7.59 - 7.43 (m), 5.13 (t,  $J = 7.3$  Hz), 2.66 (ddd,  $J = 16.8, 8.4, 4.2$  Hz), 2.38 (d,  $J = 4.8$  Hz), 2.21 (d,  $J = 6.1$  Hz), 2.20 - 1.72 (m), 1.63 - 1.28 (m), 0.95 - 0.35 (m).

### Ejemplo 312

4-(2-ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-312)

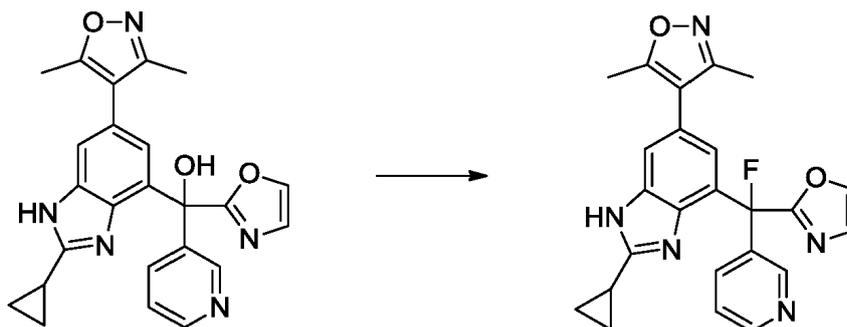


Al matraz que contiene (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (21 mg, 0,046 mmol, 1 equiv.) y DCM (3 ml) se añade DAST (31  $\mu$ l, 0.23 mmol, 5 equiv.). Después de una hora, la reacción se completa y se vierte en una solución de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y  $NH_4Cl$  saturado. Después de secar con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró hasta la sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa para dar 4-(2-ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

LCMS (m/z+1) 458.48.  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.61 - 8.49 (m, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (ddt,  $J = 7.0, 5.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.09 - 6.84 (m, 0H), 2.50 - 2.36 (m, 0H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 2H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.92, -131.68 (d,  $J = 6.1$  Hz), -142.09.

### Ejemplo 313

4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-313)



A una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol (40 mg, 0,094 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) se añadió DAST (0,1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso, salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para dar 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

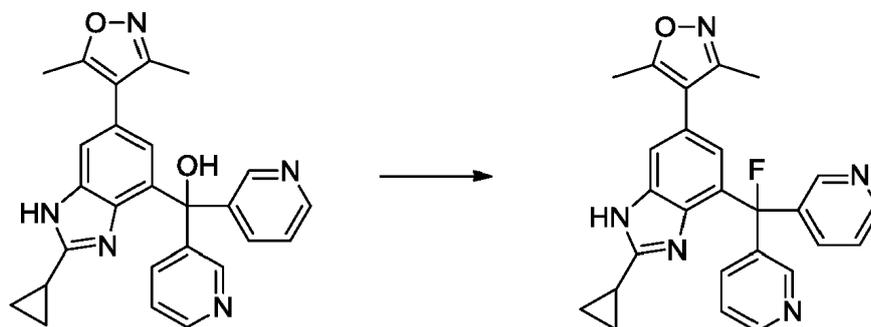
$C_{24}H_{20}FN_5O_2$ . MS m/z 430.2 (M+1).  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.79 - 8.65 (m, 2H), 8.19 (dt,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 8.02 (ddd,  $J = 8.3, 2.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 6.91 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.49 (ddd,  $J = 8.4, 5.0, 3.4$  Hz, 1H), 2.34 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 2.15 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (dd,  $J = 5.0, 2.6$  Hz, 2H).  $^{19}F$  (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  138.53

### Ejemplo 314

4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-314)

5

10



15

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol a partir de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-3-il)metanol de una manera similar a la del Ejemplo 313.

20

4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol:  $C_{26}H_{22}FN_5O$ . MS m/z 440.1.  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 8.60 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 7.92 (ddd,  $J = 8.2, 2.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 6.79 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 1H), 2.30 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.10 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 1.51 (td,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 2H), 1.39 (dt,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 2H).  $^{19}F$  (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  132.2.

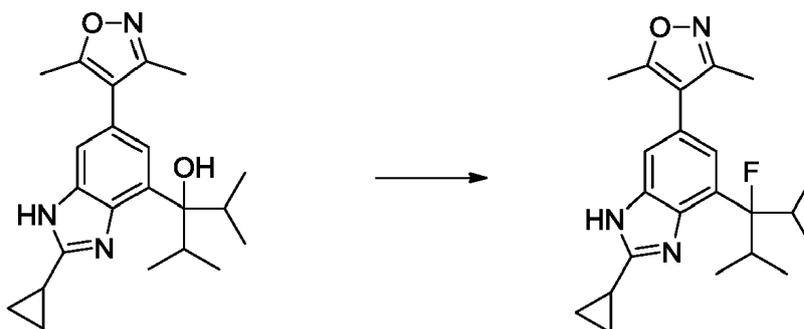
25

### Ejemplo 315

4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-315)

30

35



40

Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol a partir de 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol de una manera similar a la del Ejemplo 313.

45

4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol:  $C_{22}H_{28}FN_3O$ . MS m/z 370.1.  $^1H$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31, 2.26 (s, 3H), 1.54 (dt,  $J = 7.8, 3.7$  Hz, 2H), 1.47- 1.38 (m, 2H), 0.96 (dd,  $J = 33.9, 6.8$  Hz, 12H).  $^{19}F$  (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  172.9.

50

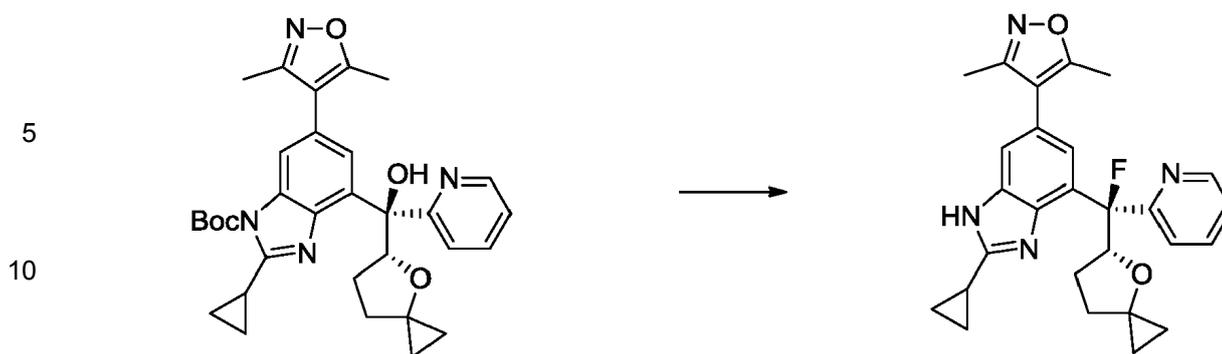
### Ejemplo 316

4-(2-ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il))((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-316)

55

60

65



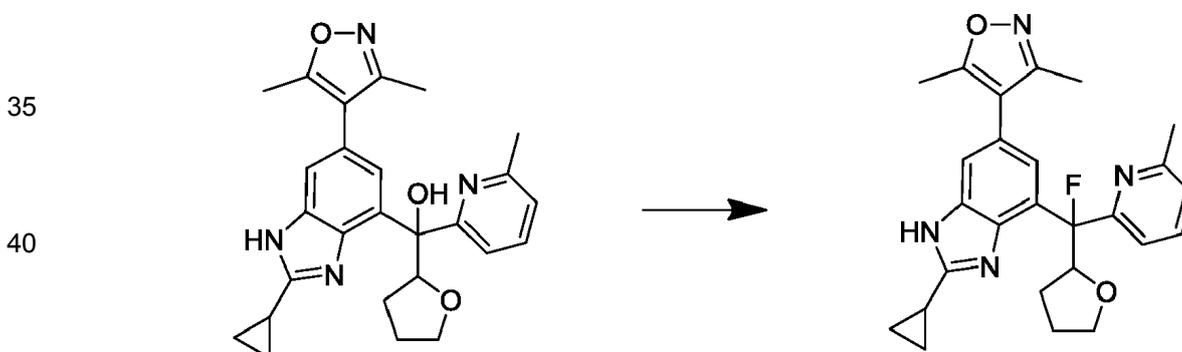
15 A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il))-(R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,36 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (182 mg, 1,8 mmol) y después DAST (174 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en THF (5 ml), TFA (5 ml) y agua (0,5 ml). La solución se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por PHLC para dar 4-(2-ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il))-(R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$ . MS.  $m/z$  459.3 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.70 - 8.60 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.64 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 4H), 0.78 - 0.35 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  (Metanol- $d_4$ )  $\delta$  179.28 (d,  $J = 29\text{Hz}$ ).

25

### Ejemplo 317

30 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il))(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-317)



45 El sustrato (0,067 g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar con DAST (0,109 g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 30 minutos, se separó la capa orgánica, se eliminaron los compuestos volátiles y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il))(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

50 LCMS ( $m/z$  +1) 477.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -77.70.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.66 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.86 - 3.61 (m, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.85 (dd,  $J = 6.5, 2.8$  Hz, 4H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.31 (dd,  $J = 5.6, 3.1$  Hz, 2H).

55

### Ejemplo 318

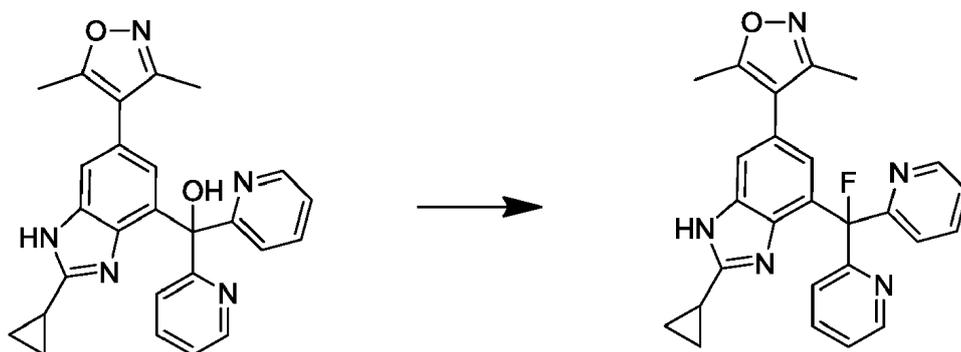
60 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-318)

60

65

5

10



15

El sustrato (0,1 g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar con DAST (0,074 g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 10 min, se separó la capa orgánica, se eliminaron los compuestos volátiles y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20

LCMS ( $m/z + 1$ ) 440.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -142.63.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.74 - 8.59 (m, 1H), 8.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 0H), 7.62 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0H), 2.54 (ddd,  $J = 8.4, 5.0, 3.4$  Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H).

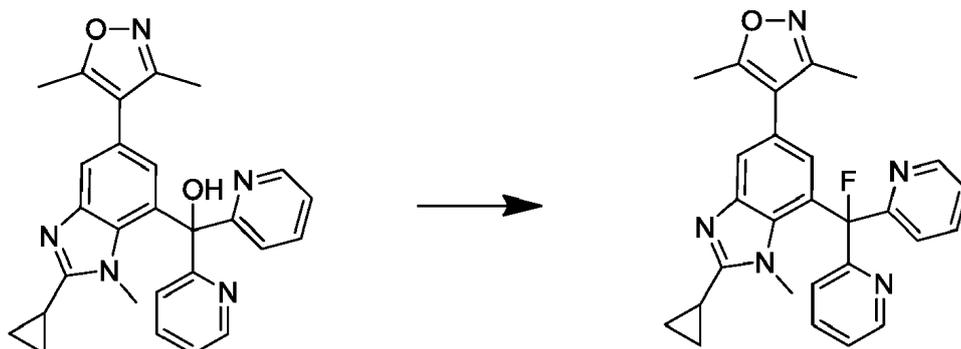
### 25 Ejemplo 319

4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-319)

30

35

40



45

El sustrato (0,05 g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar con DAST (0,036 g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 15 min, la capa orgánica se separó, los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

50

LCMS ( $m/z + 1$ ) 454.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ )  $\delta$  -77.00.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ )  $\delta$  8.62 - 8.40 (m, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 1H), 6.72 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.42 - 1.26 (m, 2H).

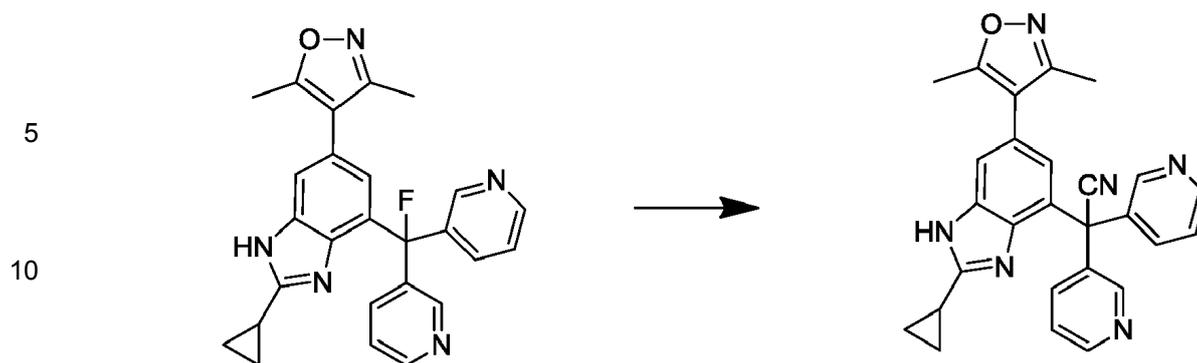
### Ejemplo 320

4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-320)

55

60

65



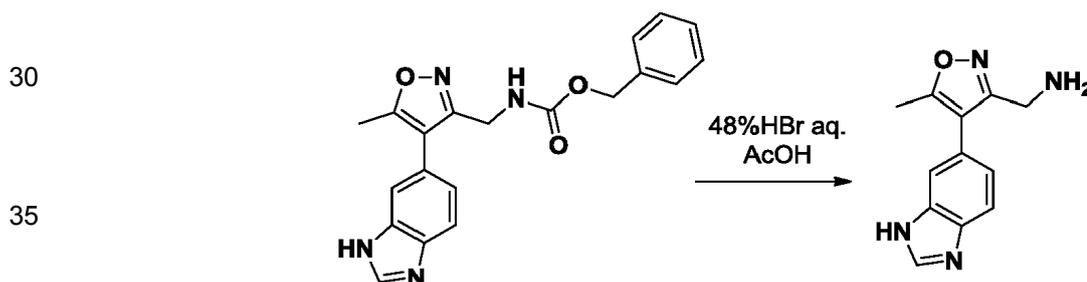
El sustrato (0,046 g) se disolvió en agua/MeCN (5/1 ml) y se añadió NaCN (0,05 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

20 LCMS ( $m/z + 1$ ) 447.2.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.61 (dt,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.92 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.45 (dd,  $J = 8.2, 3.0$  Hz, 1H), 1.32 (dd,  $J = 4.9, 2.8$  Hz, 1H).

### Ejemplo 321

25

(4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina (1020-321)



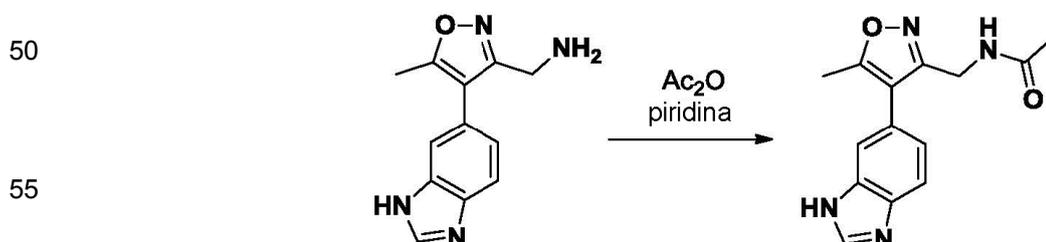
40 Se trató ((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamato de bencilo con un 48% de HBr acuoso (6,7 mg) en AcOH (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el AcOH acuoso a presión reducida para dar (4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . MS. 229.1 ( $M+1$ ).  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

### Ejemplo 322

45

N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)acetamida (1020-322)



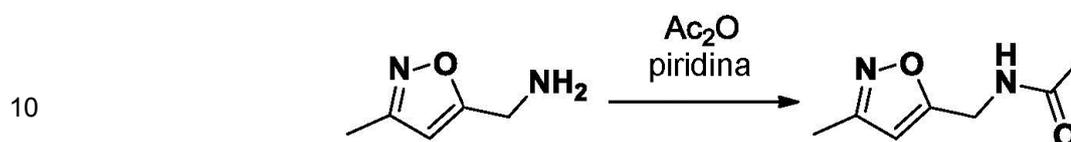
60 Se trató (4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina con  $\text{Ac}_2\text{O}$  en piridina a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se trató con MeOH (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego a  $80^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)acetamida.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . MS. 271.1.1 ( $M+1$ ).  $^1\text{H NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 9.6, 1.0$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

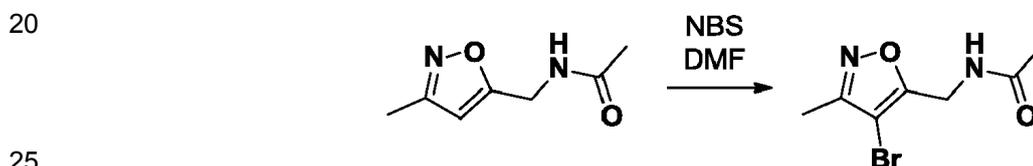
65

**Ejemplo 323**

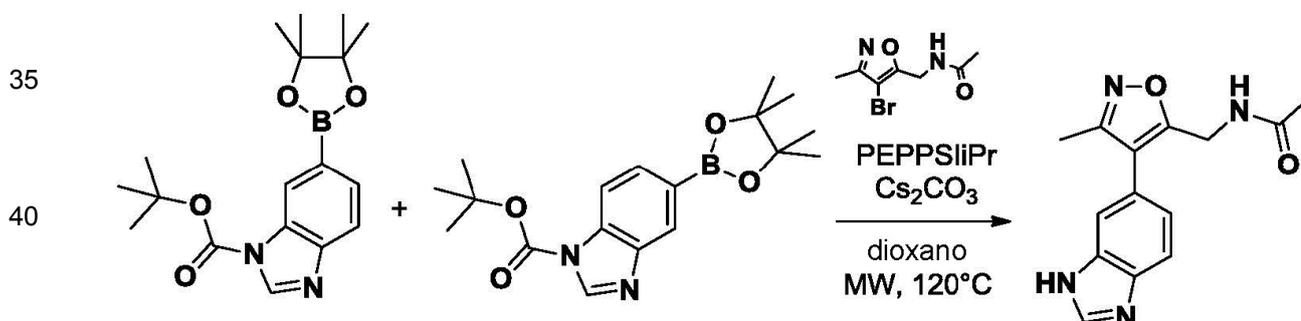
N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (1020-323)

5 Paso 1: Preparación de N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida

15 Se trató (3-Metilisoxazol-5-il)metanamina (100,0 mg, 0,892 mmol) con Ac<sub>2</sub>O y piridina a temperatura ambiente durante 7 h. Después de un tratamiento acuoso, la mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano del 20 al 40%) para dar N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 6.14 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

20 Paso 2: Preparación de N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida

30 Se trató N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (86,4 mg, 0,56 mmol) con NBS (109,7 mg, 0,616 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. para dar N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. MS. 233.0 (M-1), 235.0 (M+1).

35 Paso 3: Preparación de N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida

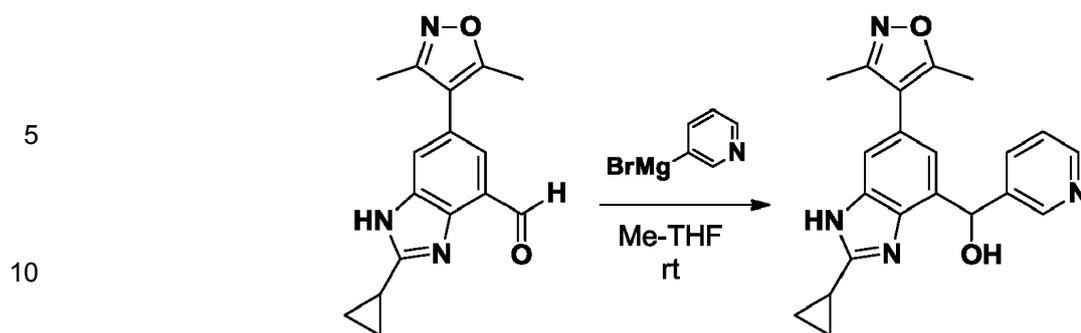
45 Se trataron 5- y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (116,0 mg, 0,337 mmol, 1,6 equiv) y N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (48,5 mg, 0,208 mmol) con PEPPSIiPr (28,4 mg, 0,042 mmol, 0,2 equiv) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (203,4 mg, 0,624 mmol, 3 equiv.) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml) a 140° C durante 30 minutos usando un reactor de microondas. La mezcla se purificó por HPLC prep. para dar N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. MS. 271.1 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 9.42 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

55 **Ejemplo 324**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-324)

60

65

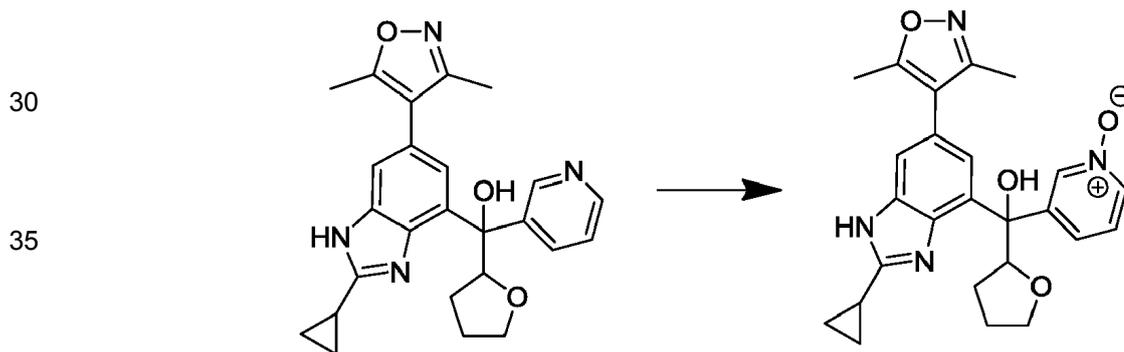


15 Se obtuvo 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol a partir de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehido (29,0 mg, 0,103 mmol) mediante tratamiento con bromuro de 3-piridina magnesio (1 M en Me-THF, 0,91 ml, 8,8 equiv.) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de un tratamiento acuoso, el material bruto se purificó mediante una purificación por HPLC.  $C_{21}H_{20}N_4O_2$ . MS. 361.3 (M+1).  $^1H$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.00 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.50 (d,  $J = 80$  Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.62 - 1.38 (m, 4H).

20

### Ejemplo 325

25 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)piridina (1020-325)



45 se sometió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (0,067 g) a MCPBA (0,175 g) en MeOH/DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 5-95% en agua, TFA al 0,1%) para proporcionar 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)piridina.

50 LCMS (m/z +1) 461.3.  $^1H$  NMR (400 MHz, Acetonitrilo- $d_3$ )  $\delta$  7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.82 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.74 (td,  $J = 7.6, 5.3$  Hz, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (dt,  $J = 11.9, 7.7$  Hz, 2H), 1.54 (dt,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 2H), 1.45 - 1.28 (m, 4H).

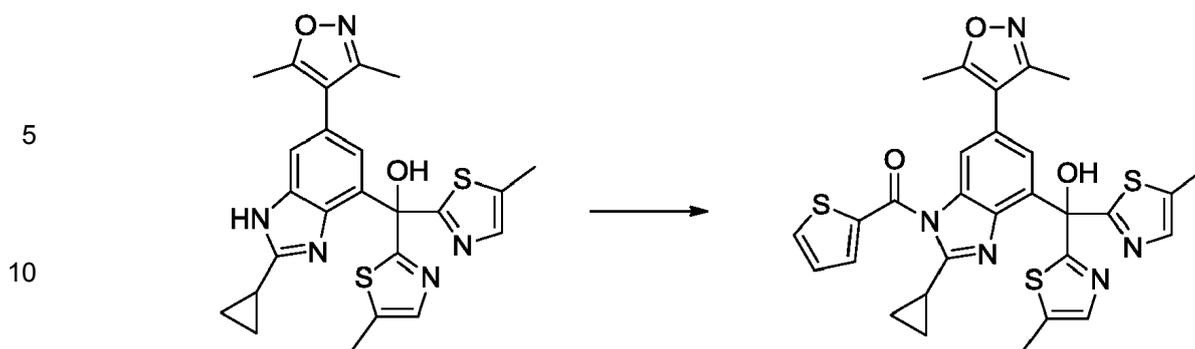
### Ejemplo 326

55 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofeno-2-il)metanona (1020-326)

60

65

65

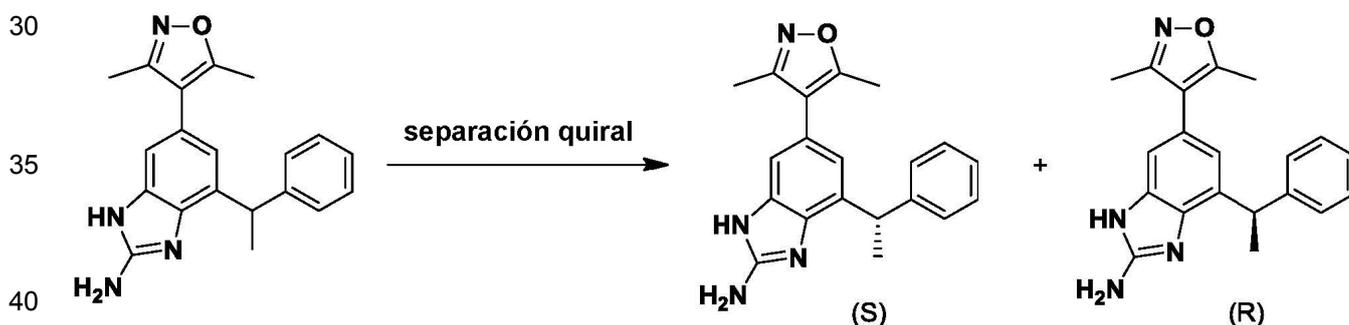


15 Usando el producto del Ejemplo 219, a una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (60 mg, 0,126 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y piridina (1 ml) se añadió cloruro de tiofenocarbonilo (37 mg, 0,25 mmol) gota a gota y la solución se agitó a 0° C durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-

20 dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofen-2-il)metanona.  
C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>. MS m/z 587.9 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.10 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 1.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H).

### 25 Ejemplo 327 y 328

(S) y (R)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-327) y (1020-328)



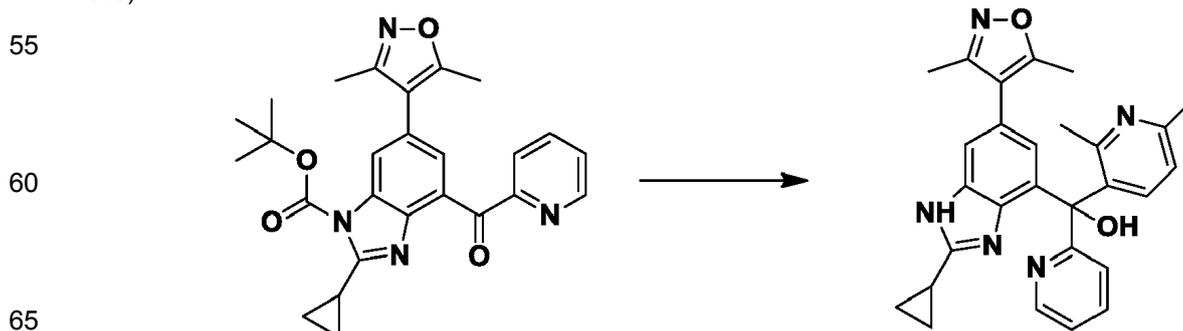
45 Se resolvió quiralmente 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-feniletíl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina racémica (producto del Ejemplo 98) usando HPLC de fase inversa quiral (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 5 micrones, 15 ml/min durante 15 minutos. 90:0 Heptanos: IPA) para proporcionar tanto - (R) como (S)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

Compuesto 1020-327: Tiempo de retención - 7,808 minutos.

Compuesto 1020-328: Tiempo de alquiler - 11,188 minutos.

### 50 Ejemplo 329

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-329)

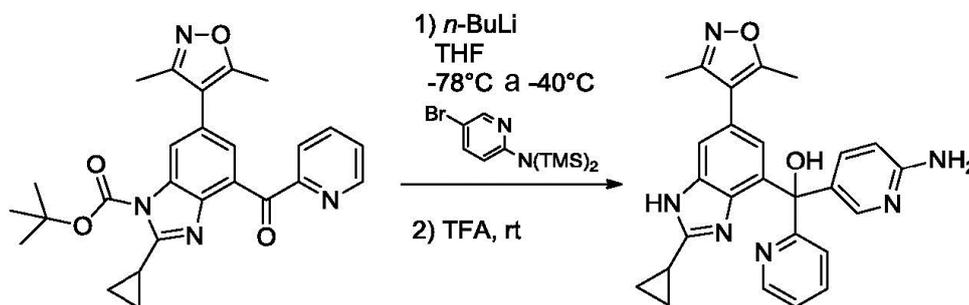


Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de THF, a la solución se le añadió bromuro de (2,6-dimetilpiridin-3-il)magnesio (0,65 ml, 0,5 M) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, a la mezcla de la reacción se le añadió TFA (1 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a 60° C durante 2 h. Luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó con HPLC preparativa con 0.1% de modificador de TFA para proporciónar 23 mg del producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$ . 466.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.63-8.62 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H).

### Ejemplo 330

(6-aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-330)

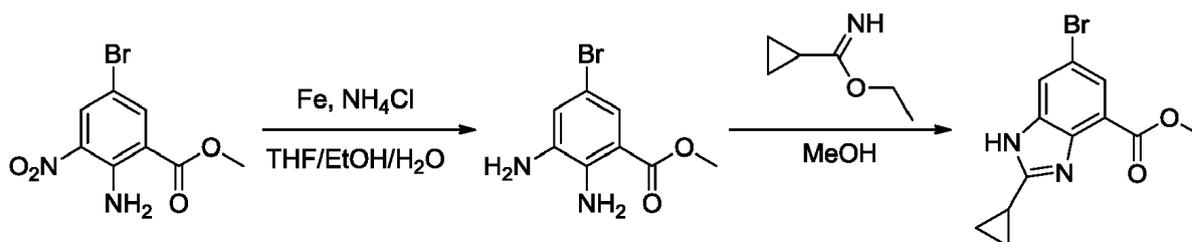


En un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 25 ml, se disolvió 2-amino-5-bromopiridina (38,4 mg, 0,222 mmol) en tetrahidrofurano (1,1 ml), seguido de clorotrimetilsilano (58  $\mu$ l, 0,46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se enfrió a -78° C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexanos (0,43 ml, 0,69 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a -40° C en un baño de hielo seco/acetonitrilo y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió de nuevo a -78° C, antes de añadir lentamente una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,9 mg, 0,0565 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a la mezcla de la reacción. La reacción se agitó a -78°C durante treinta minutos antes de inactivarse con salmuera, seguido de bicarbonato de sodio acuoso para neutralizar la mezcla de la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de la reacción bruta se disolvió en ácido trifluoroacético (para la desprotección completa de boc) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y el compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa para producir (6-aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$ . 453.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (dt,  $J = 4.9, 1.3$  Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.88 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J = 7.6, 4.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 2.66 (tt,  $J = 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (dt,  $J = 9.4, 3.8$  Hz, 2H), 1.44 (dt,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 2H).

### Ejemplo 331

(2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-331)



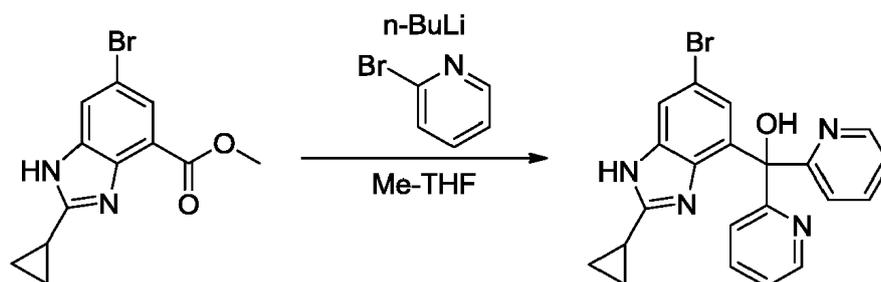
#### Paso 1: 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo

Se disolvieron 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (0,67 g, 2,44 mmol), hierro (0,68 g, 12,0 mmol) y cloruro de amonio (1,96 g, 37,0 mmol) en una mezcla 1:1:0,4 de THF/etanol/agua (29 ml) y se calentó a 95° C con

agitación vigorosa durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite para eliminar los sólidos. El tapón se enjuagó repetidamente con metanol y tetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Después el orgánico se lavó una vez con salmuera y se concentró para dar 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo (0,59 g, 99%) como un polvo amarillo que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

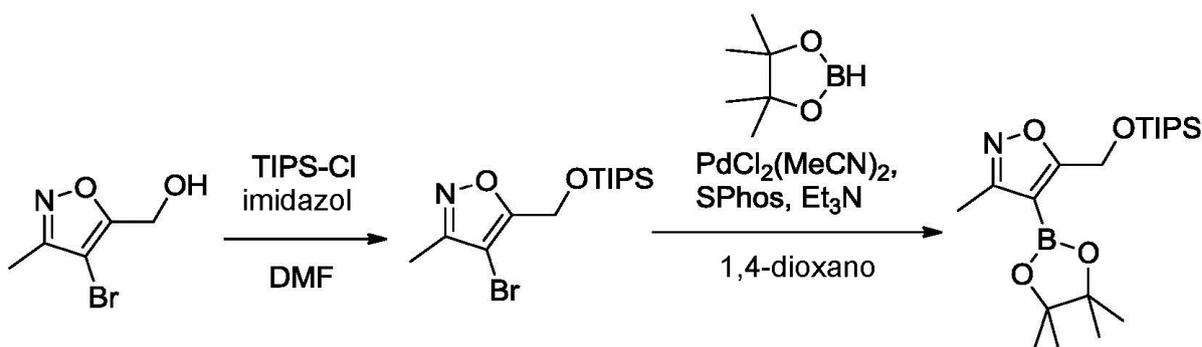
Se disolvió 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo (0,59 g, 2,0 mmol) y ciclopropanocarbimidato de etilo (0,43 g, 3,0 mmol) en metanol (20 ml) y se calentó a 50° C durante 5 horas. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El material bruto se disolvió en EtOAc y se lavó 3 veces con bicarbonato de sodio, una vez con agua y se concentró para dar 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (0,7 g, 98%) que se usó sin purificación adicional.



Paso 3: (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

Se disolvió 2-bromopiridina (1,3 ml, 2,2 g, 14,0 mmol) en Me-THF bajo Ar y se enfrió a -78° C. Se añadió gota a gota n-BuLi (9,0 ml, 0,92 g, 14,0 mmol) durante 15 minutos y la reacción se dejó agitar durante 5 minutos adicionales a -78° C. Se añadió a la reacción 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,4 mmol), disuelto en una cantidad mínima de Me-THF, y se dejó agitar durante 3 minutos a -78° C antes de ser inactivada con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y luego se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex al 80-100%, Rf 0,42 en EtOAc al 100%) para dar (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (0,62 g, 62%) como un polvo amarillo pálido.

$C_{21}H_{17}BrN_4O$  422.4 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 2H), 7.82 (dt, J = 8.3, 4.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 7.4, 3.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.27 (q, J = 6.5, 6.0 Hz, 1H), 0.99 (ddt, J = 13.1, 7.7, 4.4 Hz, 4H).



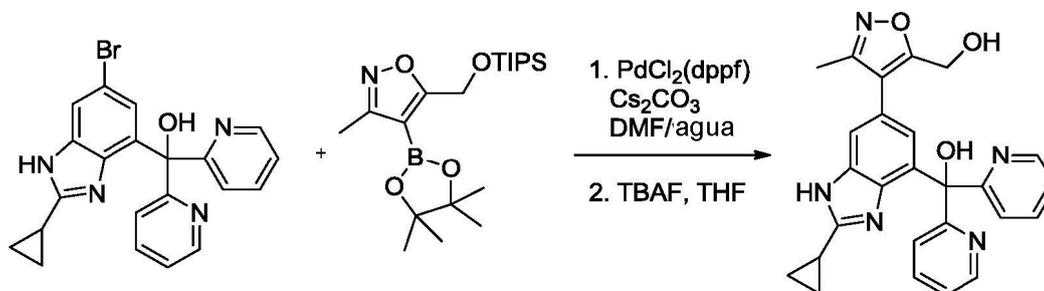
Paso 4: 4-bromo-3-metil-5-(((triosopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

A una solución de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metanol (0,5 g, 2,6 mmol) en DMF (2,6 ml) a 0° C bajo Ar, se añadió TIPS-Cl (0,72 ml, 0,65 g, 3,0 mmol) e imidazol (0,27 g, 4,0 mmol) y la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó luego con agua y DCM y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex al 0-10%, Rf: 0,6 EtOAc/hex al 10%) para dar 4-bromo-3-metil-5-(((triosopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,65 g, 71%) como un aceite transparente incoloro.

Paso 5: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triosopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

Se disolvieron 4-bromo-3-metil-5-(((triosopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,32 g, 0,93 mmol), cloruro de

bis(acetonitrilo)paladio (II) (9,6 mg, 0,037 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenilo (61 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) bajo Ar. Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,20 ml, 0,18 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,4 ml, 0,28 g, 3,0 mmol) mediante una jeringuilla y la reacción se calentó a 80° C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, y se concentró al vacío para dar 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol que se usó sin purificación adicional.



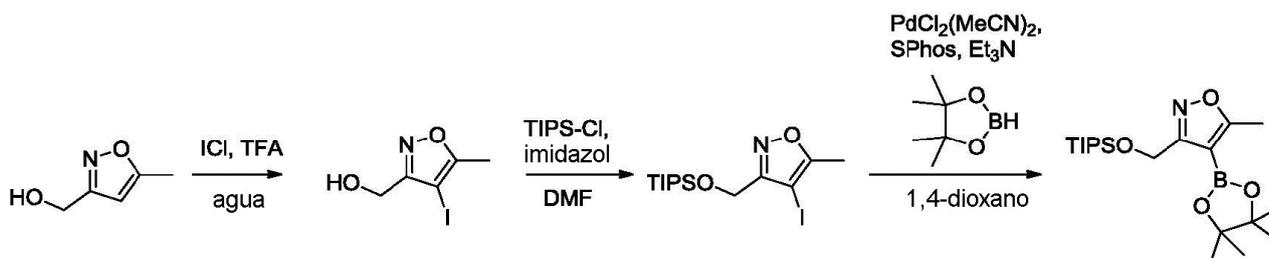
Paso 6: (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

Se disolvió (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (150 mg, 0,38 mmol) en DMF (2 ml) y agua (1 ml)). Se añadieron dicloro 1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (6,9 mg, 0,009 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol), el recipiente de reacción se selló y se calentó a 85° C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua y se concentró al vacío. El material bruto se recogió en THF (2 ml) y se añadieron unas pocas gotas de solución de TBAF (1,0 M en THF) y la reacción se dejó agitar durante 6 horas. La reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM al 0-15%) para dar (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$  454.1 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.53 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 4H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 4H).

**Ejemplo 332**

(2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-332)



Paso 1: (4-yodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol

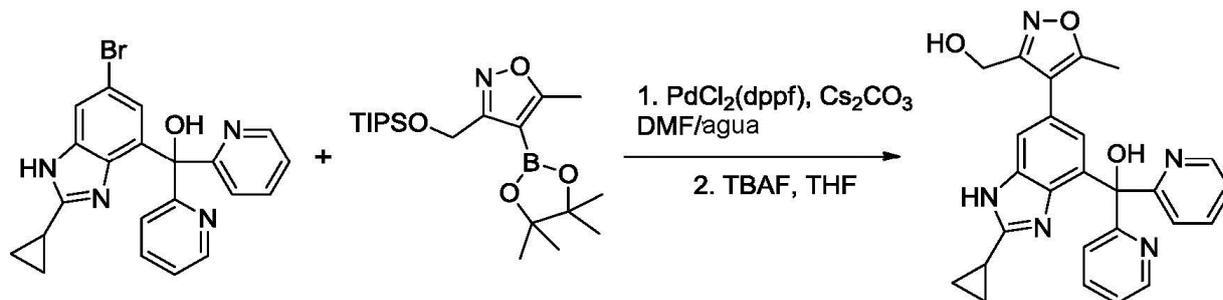
Se añadió (5-metilisoxazol-3-il)metanol (200 mg, 1,77 mmol) a una suspensión de ICl (0,115 ml, 0,37 g, 2,0 mmol) en agua (4,5 ml) seguido de TFA (0,135 ml, 0,2 g, 2,0 mmol) y la reacción se calentó a 65° C bajo argón durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se trató con de  $Na_2S_2O_5$  al 10% (5 ml). La mezcla se hizo básica mediante la adición de  $Na_2CO_3$  sólido y después se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar (4-yodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol (0,24 g, 56%) como un polvo blanco .

Paso 2: 4-yodo-5-metil-3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

Se añadió TIPS-Cl (0,52 ml, 0,46 g, 2,0 mmol) e imidazol (0,19 g, 3,0 mmol) a una solución de (4-yodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol (0,24 g, 1,86 mmol) en DMF (1,9 ml) en Ar y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó luego con agua y DCM y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex al 0-10%, Rf: 0,36 EtOAc/hex al 10%) para dar 4-yodo-5-metil-3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,31 g, 42%) como un aceite transparente incoloro.

Paso 3: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

Se disolvieron 4-yodo-5-metil-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,31 g, 0,79 mmol), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (8,0 mg, 0,031 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenilo (52 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) bajo Ar. Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,17 ml, 0,11 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 0,24 g, 2,0 mmol) mediante una jeringuilla y la reacción se calentó a 80° C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol que se usó sin purificación adicional.

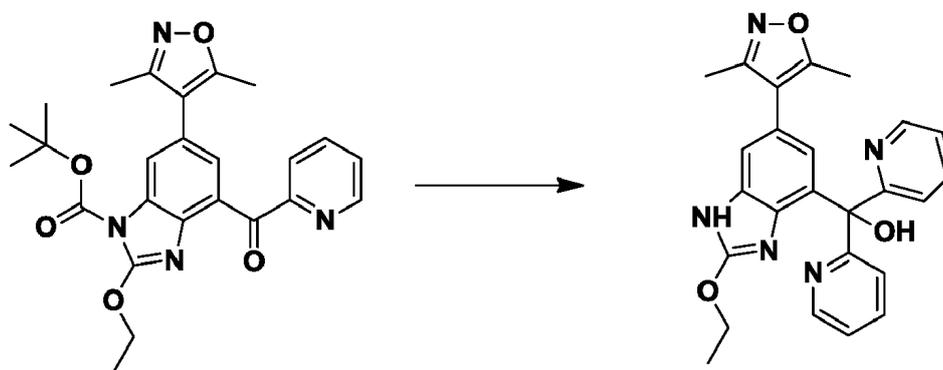
Paso 4: (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

Se disolvió (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (225 mg, 0,57 mmol) en DMF (2 ml) y agua (1 ml). Se añadieron diclorometano de dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (7,0 mg, 0,0095 mmol) y carbonato de cesio (186 mg, 0,57 mmol), se selló el recipiente de reacción y se calentó a 85° C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua y se concentró al vacío. El material bruto se recogió en THF (2 ml) y se añadieron unas pocas gotas de solución de TBAF (1,0 M en THF) y la reacción se dejó agitar durante 6 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM al 0-15%) para dar (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$  454.3 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.52 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 4H).

**Ejemplo 333**

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-333)



Se disolvió 2-bromopiridina (85 mg, 0,54 mmol) en 2 ml de THF, a la solución se le añadió N-butilitio (0,34 ml, 1,6 M) a -78° C y se agitó a -78° C durante 15 minutos, luego a la solución anterior se le añadió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol). La temperatura de la reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó luego con agua. Luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó con HPLC prep con modificador de TFA al 0,1% para proporcionar 13 (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

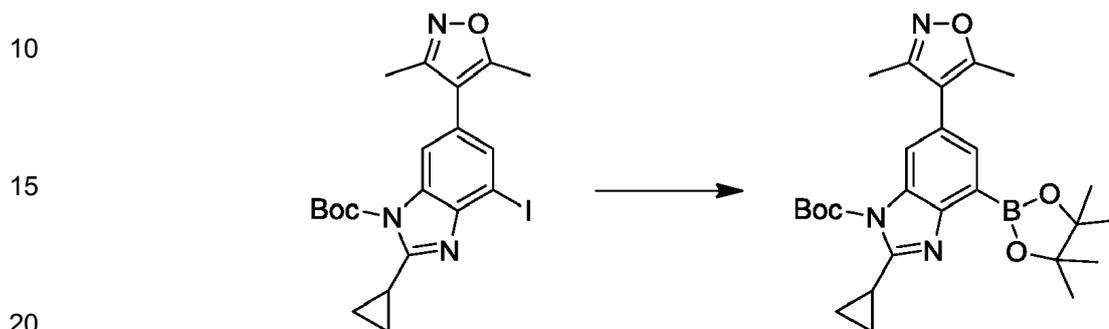
$C_{25}H_{23}N_5O_3$ . 442.2 (M+1).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.65 (ddd, J = 5.3, 1.7, 0.8 Hz, 2H), 8.19 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 8.06 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 2H), 7.67 (ddd, J = 7.6, 5.3, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J =

1.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

### Ejemplo 334

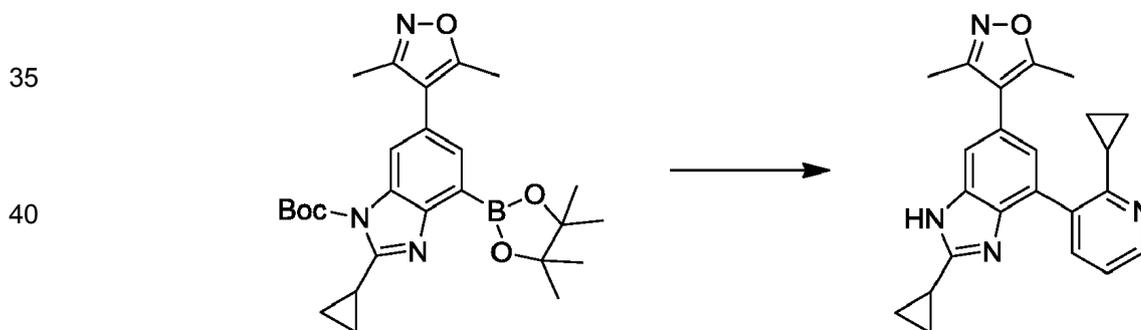
5 4-(2-ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-334)

#### Paso 1:



25 Se añadieron 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,83 mmol) y bis(pinacolato)diboron (848 mg, 3 mmol) a 1,4-dioxano (5 ml). A la mezcla anterior se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61 mg, 0,084 mmol) y acetato de potasio (491 mg, 5 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 80° C durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó luego con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml X 2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó con cromatografía en columna combi-flash para proporcionar 300 mg de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Paso 2:



50 Se añadió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,53 mmol) y 3-bromo-2-ciclopropilpiridina (209 mg, 1 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (36 mg, 0,053 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (687 mg, 2 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 150° C en un reactor de microondas durante 30 minutos. Luego se filtró la mezcla de la reacción y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó con HPLC Prep (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 0-100%) para proporcionar 8 mg de 4-(2-ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

55 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. 371.4 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.67-8.58 (m, 1H), 8.09 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.7, 50 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H), 1.01 (dt, J = 8.3, 3.3 Hz, 2H).

### Ejemplo 335

60 **Ensayo de HTRE:** Se midió la unión de los dos bromodominios en tándem, BRD4-1 y BRD4-2, a un péptido de histona H4 acetilado usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET) homogéneo resuelto en el tiempo. El péptido sintético que contiene los aminoácidos 1-18 de la histona H4 se acetiló en la lisina 5, 8, 12, 16 y se conjugó con biotina (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) se adquirió de Millipore. Los BRD4-1 y BRD4-2 se expresaron y purificaron a partir de *Escherichia coli* como proteínas marcadas con His<sub>6</sub> N-terminales. Se usó un anticuerpo anti-His marcado con XL665 (Cisbio) para unirse

65 específicamente a BRD4 y se usó una proteína de estreptavidina marcada con criptato porque reconocía

específicamente el péptido H4 biotinilado. La unión de BRD4 al péptido dio como resultado un aumento en la señal de FRET, mientras que la interrupción de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor de moléculas pequeñas dio como resultado una disminución de la señal de FRET. Los ensayos se realizaron en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, Brij al 0,01% (v/v), DMSO al 0,5% (v/v) y péptido H4 200 nM en las siguientes concentraciones para cada isoforma de BRD4: BRD4-1 60 nM y BRD4-2 120 nM. Después de un tiempo de reacción del ensayo de 60 minutos a 25° C, la unión se midió con estreptavidina marcada con criptato 2 nM y anticuerpo anti-His-XL665 10 nM. La señal TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; 100 µs de retraso y 200 µs de ventana de lectura). Los datos se normalizaron en base a los controles positivo (2 µM I-BET) y negativo (DMSO) y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de IC<sub>50</sub> representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de 3 veces la media informada. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Ensayo Alpha: La unión del bromodominio BRD4-I a un péptido de histona H4 acetilado se midió usando un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado basado en perlas (ALPHA). El péptido sintético que contiene los aminoácidos 1-18 de la histona H4 se acetiló en la lisina 5, 8, 12, 16 y se conjugó con biotina (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) se adquirió de Millipore. El BRD4-I se expresó y se purificó a partir de *Escherichia coli* como una proteína marcada con His<sub>6</sub> N-terminal. Se usaron perlasceptoras de ALPHA de quelato de níquel (Perkin Elmer) para unir específicamente BRD4-1 y se usaron perlas donantes de estreptavidina ALPHA (Perkin Elmer) porque reconocían específicamente el péptido H4 biotinilado. La unión de BRD4-1 al péptido dio como resultado la proximidad de las perlas donantes y receptoras lo que lleva a un aumento en la señal ALPHA, mientras que la interrupción de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor de moléculas pequeñas dio como resultado una disminución en la señal ALPHA. Los ensayos se realizaron en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, Brij al 0,01% (v/v), DMSO al 0,5% (v/v), péptido H4 200 nM y 15 nM de proteína BRD4-1. Después de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25° C, se midió la unión con 20 µg/ml de perlas donantes de estreptavidina y 20 µg/ml de perlas receptoras de quelato de níquel. La señal ALPHA se detectó en un lector de placas Envision (Ex: 320 nm; Em: 570 nm; tiempo de Ex: 180 ms). Los datos se normalizaron en base a los controles positivo (2 µM I-BET) y negativo (DMSO) y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de IC<sub>50</sub> representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de 3 veces la media informada. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Ensayo de proliferación de MT-4: Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento estandarizado. Cada compuesto se diluyó en serie 3 veces en DMSO al 100% en placas de polipropileno de 384 pocillos usando una estación de trabajo Biomek FX y se añadieron 0,4 µl de compuesto a una placa de ensayo que contenía 40 µl de medio RPMI. Los compuestos se dispusieron en un patrón horizontal, con 10 concentraciones por compuesto y 8 compuestos añadidos por placa. Debido a la baja tolerabilidad de DMSO, la concentración final de DMSO nunca superó el 0,5% (v/v). Cada placa de ensayo contenía 10 µM de puomicina y DMSO al 0,5% en RPMI-1640 como controles positivo y negativo respectivamente. Se añadieron células MT-4 (células linfoblastoides T humanas transformadas con HTLV-1, programa NIH Aids Reagent) en volúmenes de 35 µl por pocillo y 2.000 células por pocillo usando una estación de trabajo uFlow Biotek (Biotek, Winooski, VT), y las placas se incubaron posteriormente durante 5 días a 37° C en una incubadora ajustada a 5% de CO<sub>2</sub> y 90% de humedad.

Después de 5 días, se añadieron 22 µl de Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo con una estación de trabajo Biotek uFlow. Las placas se colocaron posteriormente en un lector de placas Perkin Elmer Envision durante 5 minutos antes de que se leyese la señal de luminiscencia. Los valores de EC<sub>50</sub> se calcularon a partir de la concentración del compuesto que provocó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de la toxicidad, y se calcularon mediante regresión no lineal usando el software Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
1020-1		200.6	97.6	n/a	193.0
1020-4		336.6	229.9	n/a	192.1
1020-5		616.3	357.1	n/a	329.2
1020-12		137.9	69.2	46.2	21.3
1020-18		87.1	78.6	14.4	7.5

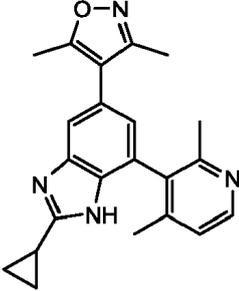
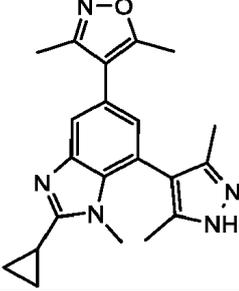
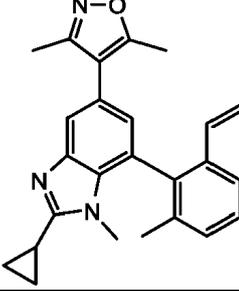
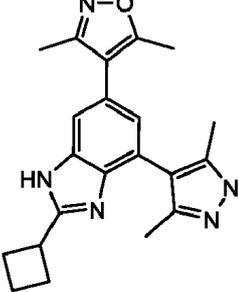
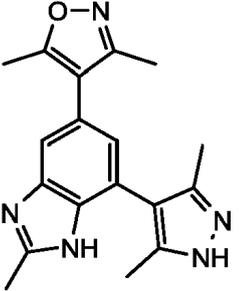
(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15 1020-19		134.3	171.6	28.0	24.4
20 25 1020-28		71.8	65.5	18.1	51.6
30 35 1020-37		2089.3	2509.7	3170.1	518.0
40 45 1020-44		139.1	110.9	22.0	86.1
50 55 1020-50		299.0	317.6	125.1	353.0

60

65

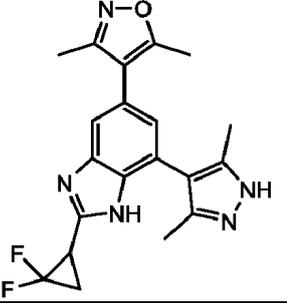
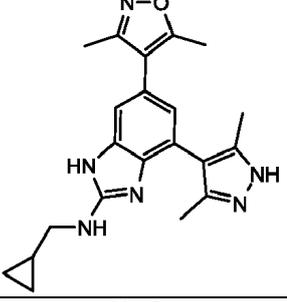
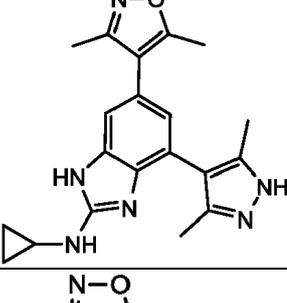
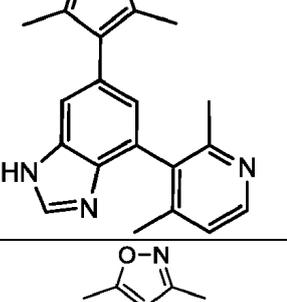
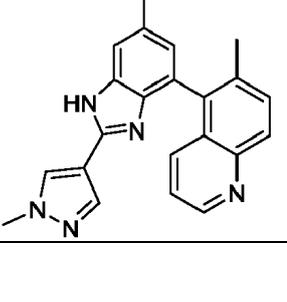
(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15 1020-57		109.2	54.4	22.6	13.6
20 25 1020-72		100.7	69.1	12.3	6.5
30 35 1020-74		97.1	111.8	18.9	15.3
40 45 1020-75		120.9	78.2	33.5	18.4
50 55 1020-77		244.5	64.8	42.7	39.4

60

65

(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15 1020-78		160.5	94.1	25.1	25.7
20 25 1020-79		161.0	87.2	33.6	33.8
30 35 1020-81		168.8	118.8	50.7	7.6
40 45 1020-84		481.0	234.0	277.3	236.0
50 55 1020-88		104.0	131.0	15.9	45.2

60

65

(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15	1020-89 	379.0	151.0	130.3	104.3
20	1020-90 	110.0	121.0	29.9	25.0
25 30	1020-92 	133.0	102.0	37.7	73.1
35 40	1020-96 	276.4	96.9	53.7	318.4
45 50 55	1020-102 	101.2	75.7	14.3	49.7

60

65

(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15 1020-120		88.5	76.1	39.7	48.8
20 25 1020-121		95.2	80.8	24.7	42.8
30 35 1020-132		609.8	882.9	572.7	543.6
40 45 1020-136		823.2	727.1	512.9	335.2
50 55 1020-137		186.6	399.0	52.8	112.7

60

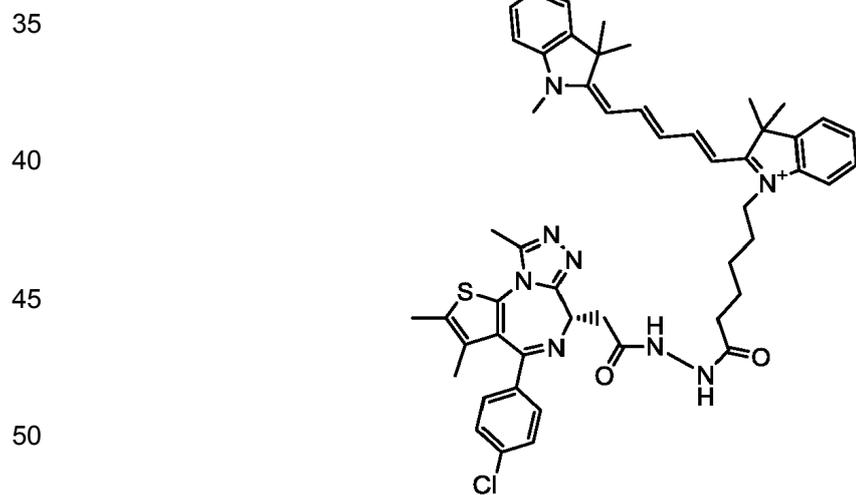
65

(continuación)

Comp. N°	Estructura	HTRF BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	HTRF BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo Alpha (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 1020-141		704.4	111.0	n/a	887.2
15 20 1020-148		185.618	180.0	n/a	494.7
25	n/a: datos no disponibles (ensayo no realizado)				

**Ejemplo 336**

30 Ensayos de Ligando KI de BRD4-1 y Ligando KI de BRD4-2: La unión de los dos bromodominios en tándem, BRD4-I y BRD4-2, a una sonda/ligando marcado con Cy5 (Compuesto 1020-501) se midió usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (TR-FRET).



55 El ligando marcado se une específicamente a BRD4-1 y BRD4-2 y puede ser desplazado por un inhibidor de moléculas pequeñas que comparte un sitio de unión similar o superpuesto. Los BRD4-I y BRD4-2 se expresaron y purificaron a partir de *Escherichia coli* como proteínas marcadas con His<sub>6</sub> N-terminales. Se usó un anticuerpo anti-His marcado con Eu-criptato (Perkin Elmer) para unirse específicamente a BRD4. La unión de BRD4 a la sonda/ligando marcada dio como resultado un aumento en la señal de FRET, mientras que el desplazamiento de este ligando marcado de BRD4 con un inhibidor de moléculas pequeñas dio como resultado una disminución en la señal de FRET. Los ensayos se realizaron en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, Brij al 0,01% (v/v), DMSO al 0,5% (v/v) y ligando marcado 10 nM en las siguientes concentraciones para cada BRD4 isoforma: BRD4-1 2 nM y BRD4-20,5 nM. Después de un tiempo de reacción del ensayo de 60 minutos a 25° C, la unión se midió con un anticuerpo anti-His marcado con Eu-criptato 2 nM. La señal TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; retraso de 100µs y ventana de lectura de 200µs). Los datos se normalizaron en función de los controles positivo (2 µM I-BET) y negativo (DMSO) y los valores de IC<sub>50</sub> se

65

calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de IC50 representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Los valores de IC50 se convirtieron en valores de Ki (constante de disociación para el complejo BRD4-inhibidor) usando la ecuación de Cheng y Prusoff para un modo de acción inhibidor competitivo. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de 3 veces la media informada.

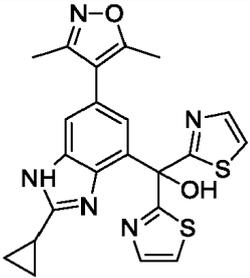
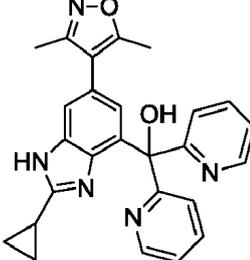
Ensayo de proliferación de MT-4: como se ha descrito anteriormente.

Regulación por disminución de c-Myc y ensayos de viabilidad de MM.1S: Se usó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas que usa la tecnología Meso Scale Diagnostic (MSD) para detectar los niveles de c-Myc producidos en las células MM.1S (ATCC). Las células MM.1S se cultivaron en medio RPMI-1640 (Corning), se suplementaron con FBS al 10% (Hyclone), 1% de penicilina-estreptomina (Cellgro), 2-mercaptoetanol (Gibco) y se sembraron en placas de unión de filtro tratadas de cultivo de tejido de 384 (Millipore) a una densidad de 40K células/pocillo que contienen titulaciones de inhibidores de moléculas pequeñas o DMSO (0,4%) en un volumen de 100 µl de medio. Después de un tiempo de incubación de 24 horas, las células se lisaron (1 X tampón de lisis (Thermo) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa (Thermo)) y las placas se centrifugaron (1000 rpm, 1 min) para capturar c-Myc en placas MSD recubiertas con un anticuerpo de c-Myc monoclonal (Origene). Los pocillos del ensayo se lavaron (tampón de lavado 3X Invitrogen) y se sondaron con un anticuerpo policlonal de c-Myc (Abcam) y una solución de anticuerpos de detección MSD para detectar los niveles de c-Myc en la plataforma MSD. La captura de c-Myc se informó en pg/ml en base a una curva estándar usando proteína c-Myc recombinante (Prosci). Los valores de EC50 se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de EC50 representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces la media informada.

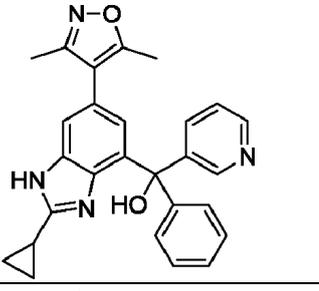
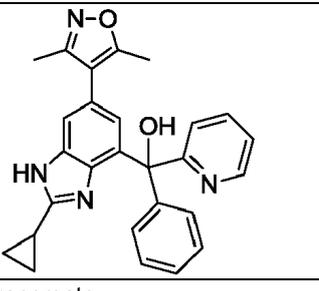
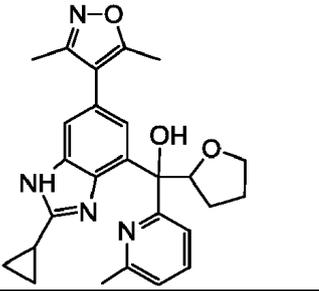
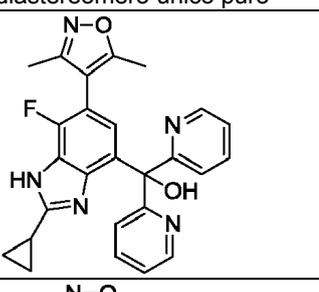
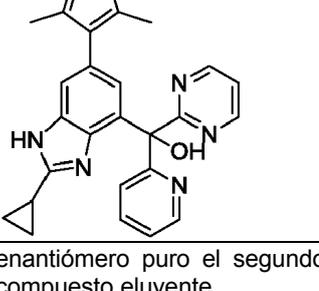
Para la viabilidad celular en la línea celular MM.1S, las células se sembraron en placas tratadas con cultivo de tejidos 384 (Greiner) a una densidad de 60K células/pocillo que contenían titulaciones de inhibidores de moléculas pequeñas o DMSO (0,2%). Después de 72 horas de incubación, las células se analizaron para determinar la viabilidad celular mediante la adición de CellTiter Glo (Promega) a las placas de ensayo. Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, la señal de las células viables se analizó en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los valores de EC50 se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de EC50 representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces la media informada.

Los resultados se presentan en la Tabla 2.

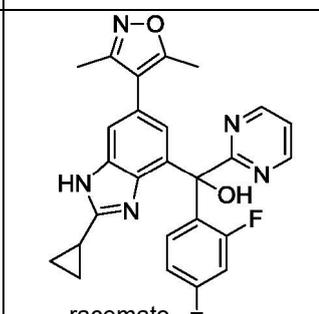
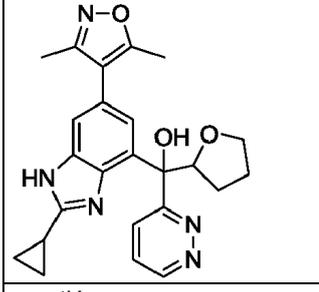
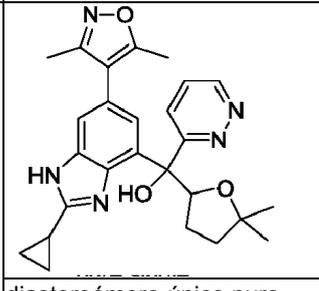
Tabla 2

Comp. Nº	Estructura	Ligando KI de BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ligando KI de BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)	c-Myc (EC <sub>50</sub> , nM)	Viabilidad celular de MM.1S (EC <sub>50</sub> , nM)
1020-103		4.0	12.4	10.0	37.3	72.8
1020-104		7.2	11.7	12.6	51.5	55.5

(continuación)

Comp. N°	Estructura	Ligando KI de BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ligando KI de BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)	c-Myc (EC <sub>50</sub> , nM)	Viabilidad celular de MM.1S (EC <sub>50</sub> , nM)
5 10 15	 racemato	10.4	13.5	18.2	56.7	145.3
20 25	 racemato	10.7	12.8	19.9	63.1	168.8
30 35	 diastereómero único puro	3.8	2.7	2.5	4.8	21.2
40 45		10.8	20.2	20.5	103.6	84.0
50 55 60	 enantiómero puro el segundo compuesto eluyente	5.9	6.0	14.0	33.1	47.5

(continuación)

Comp. N°	Estructura	Ligando KI de BRD4-1 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ligando KI de BRD4-2 (IC <sub>50</sub> , nM)	Ensayo MT4 (EC <sub>50</sub> , nM)	c-Myc (EC <sub>50</sub> , nM)	Viabilidad celular de MM.1S (EC <sub>50</sub> , nM)
1020-257	 racemato	4.7	5.6	14.2	55.7	28.4
1020-289	 enantiómero puro	2.0	2.0	4.2	5.7	17.8
1020-298	 diastereómero único puro	5.4	3.6	5.6	15.3	16.9

**Ejemplo 337**

El compuesto 1020-18 redujo la viabilidad de 17 líneas celulares de linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), tres de células de mieloma múltiple (MM) y dos de linfoma folicular (FL) como se muestra en la Tabla 3. Los valores de EC<sub>50</sub> en todas las líneas celulares variaron de 9 a 2300 nM con una mediana de 53 nM.

Ensayo de viabilidad de Cell Titer Glo: Todos los procedimientos se realizaron en Gilead Sciences, Inc. en Seattle, WA y Branford, CT. El compuesto 1020-18 se disolvió en DMSO para preparar una solución madre 10 mM y luego se diluyó en serie tres veces en DMSO en un formato de placa de 96 pocillos para lograr un intervalo de dosis final de 10 μM a 0,17 nM en DMSO al 0,1% en el medio de prueba. Las células se colocaron en placas a 10.000 - 30.000 células por pocillo en placas por duplicado o por triplicado y se incubaron a 37° C con CO<sub>2</sub> al 5% durante cuatro días en RPMI suplementado con FBS al 10-20% y 100 U/l de penicilina-estreptomicina. La viabilidad celular se evaluó usando Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) siguiendo el protocolo del fabricante. Los valores de EC<sub>50</sub> se determinaron usando un modelo de pendiente variable de cuatro parámetros (GraphPad Prism 6). Todos los valores de EC<sub>50</sub> representan valores medios de tres a cinco determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de tres veces la media informada. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Línea celular	Enfermedad	Inhibición de la viabilidad, EC <sub>50</sub> (nM)
DB	DLBCL	153
SU-DHL-2	DLBCL	11
SU-DHL-4	DLBCL	351
SU-DHL-5	DLBCL	67
SU-DHL-6	DLBCL	29
SU-DHL-8	DLBCL	18
SU-DHL-10	DLBCL	31
HT	DLBCL	147
Karpas 422	DLBCL	9
OCI-LY3	DLBCL	162
OCIO-LY4	DLBCL	135
OCI-LY7	DLBCL	2300
OCI-LY10	DLBCL	410
OCI-LY19	DLBCL	29
Pfeiffer	DLBCL	16
Toledo	DLBCL	59
U-2932	DLBCL	56
KMS-11	MM	13
NCI-H929	MM	7
OPM-2	MM	20
RPMI-8226	MM	70
WSU-FSCCL	FL	19
WSU-NHL	FL	34

**Ejemplo 338**

El compuesto 1020-18 inhibió la viabilidad de 240 líneas celulares de cáncer en el panel de líneas celulares Onco240 (Eurofins, Bothell, WA) en 15 tipos diferentes de cáncer (FIG. 1). Los valores de IC<sub>50</sub> relativos en todas las líneas celulares variaron de 0,012 a > 10 µM con un valor mediano de 0,22 µM y un valor medio de 0,575 µM.

**Panel Onco240 Ricerca:** Todos los procedimientos se realizaron en Eurofins PanLabs, Bothell, WA. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a una densidad celular individual en medio estándar por duplicado. Los compuestos de prueba se añadieron 24 horas más tarde, y se fijó la placa del momento cero, se tiñó y se analizó para los cálculos de duplicación. El compuesto se diluyó en DMSO comenzando a 10 µM y luego se diluyó en serie en DMSO 3,16 veces para completar las curvas de concentración. Los compuestos se añadieron directamente de estas diluciones a las placas celulares usando transferencia basada en energía acústica Echo 550. El compuesto de control Staurosporine se incluyó en cada placa de prueba. Las placas de compuesto de ensayo se incubaron durante 72 horas. Los valores de IC<sub>50</sub> de recuento de células relativos se calcularon como la concentración en la curva de dosis donde se logra una inhibición del crecimiento del 50% en relación al control de DMSO (crecimiento del 100%). Los valores de IC<sub>50</sub> de recuento de células relativos se informan en la FIG. 1. Las medianas para cada tipo de cáncer se indican mediante líneas horizontales.

**Ejemplo 339**

El compuesto 1020-18 inhibió la expresión de la proteína c-MYC en 17 líneas celulares de linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), cuatro de mieloma múltiple (MM) y dos de linfoma folicular (FL) (Tabla 4). Los valores de EC<sub>50</sub> en todas las líneas celulares variaron de 19 a 853 nM con una mediana de 103 nM y el porcentaje máximo de inhibición de c-MYC varió del 31 al 108%.

**Ensayo de proteína c-MYC** : Todos los procedimientos se realizaron en Gilead Sciences, Inc. en Branford, CT. Los niveles de proteína celular de c-MYC se midieron con un ensayo MesoScale (Rockville, MD). Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a  $2,5 \times 10^5$  células por pocillo en 270  $\mu$ l de medio de crecimiento apropiado para la línea celular. OCI-Ly3, OCI-Ly4 y OCI-Ly7 se cultivaron en Iscove + FBS al 20%, OCI-Ly10 se cultivó en RPMI + FBS al 20%, OCI-Ly19 se cultivó en alphaMEM + FBS al 20%, y todas las demás líneas celulares se cultivaron en RPMI + FBS al 10%. A cada pocillo, se añadieron 30  $\mu$ l de compuesto 10X en medio libre de suero y las células se incubaron a 37° C en de CO<sub>2</sub> al 5% durante 4 horas. Las concentraciones finales de compuesto en diluciones en serie de 3 veces variaron de 10 a 0,0005  $\mu$ M con una concentración de DMSO final del 0,1% (v/v). Las placas de ensayo se centrifugaron a 300 x g a temperatura ambiente durante 5 minutos y los sedimentos celulares se lavaron una vez con DPBS y se centrifugaron a 300 x g. Los sedimentos drenados se agitaron brevemente para aflojarlos y se lisaron en 30  $\mu$ l de tampón IX RIPA (Cell Signaling Technology, Danvers MA) que contenía proteasa (Roche, Palo Alto CA) e inhibidores de fosfatasa (Sigma, Saint Louis MO; Santa Cruz Technologies, Dallas, TX). Las placas de ensayo se incubaron en hielo durante 10 minutos y se usaron directamente o se congelaron a -80° C para su uso en un ensayo MesoScale.

Se recubrieron placas de 96 pocillos de unión estándar del ensayo MesoScale con anticuerpo anti-c-MYC de ratón a 1  $\mu$ g/ml (Origene, Rockville MD) durante la noche a 4° C, se lavaron 3 veces en tampón de lavado (TBS-Tween al 0,05%, v/v) y se bloquearon en 3% de Bloqueador A (p/v; MesoScale) en PBS. Se añadió lisado de muestra a 30  $\mu$ l por pocillo y se incubó 1 hora con oscilación a temperatura ambiente. Se incluyó en cada placa de ensayo una curva de dilución en serie estándar de 9 puntos y 3 veces de la proteína recombinante purificada c-MYC (ProSci, Poway CA) comenzando a 60 ng/ml diluido en lisado de PBMC. Se incluyeron lisados de células B humanas no estimuladas (AllCells Ltd, Alameda CA;  $2,5 \times 10^5$  células/pocillo) como control negativo y células B humanas estimuladas con 20  $\mu$ g/ml de anti-CD40 (R&D Systems) y 40  $\mu$ g/ml de anti-IgG/anti-IgM (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA) como control positivo en cada placa de ensayo. Las placas de ensayo se lavaron 3 veces en tampón de lavado, se añadió anti-c-MYC de conejo de anticuerpo secundario (Abcam, Cambridge MA) a 0,1  $\mu$ g/ml en tampón de ensayo (Bloqueador A al 1% (p/v) en PBS/Tween al 0,05%, MesoScale), las placas se incubaron durante 1 hora y se lavaron 3 veces en tampón de lavado. Se añadió anticuerpo de detección anti-conejo Sulfo-TAG (MesoScale) a 0,5  $\mu$ g/ml en tampón de ensayo y se incubó durante 1 hora, las placas se lavaron 3 veces en tampón de lavado y se añadió tampón de lectura (MesoScale) durante 5 minutos. La señal se detectó inmediatamente en un Meso Scale Sector 2400 Imager (MesoScale). La señal de muestra se normalizó a la señal de c-MYC en células tratadas con DMSO (c-MYC al 100%) y en células B no estimuladas (c-MYC al 0%). La concentración de proteína c-MYC se interpoló a partir de la curva estándar. Los valores de EC<sub>50</sub> se calcularon a partir del ajuste de las curvas de respuesta a la dosis a una ecuación de ajuste logístico de cuatro parámetros. Todos los valores de EC<sub>50</sub> representan medias de dos-cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces la media informada. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

Línea celular	Enfermedad	Compuesto 1020-18 Inhibición de c-MYC, EC <sub>50</sub> (nM)	Compuesto 1020-18 % máximo de inhibición de c-MYC
DB	DLBCL	122	73
SU-DHL-2	DLBCL	20	99
SU-DHL-4	DLBCL	93	86
SU-DHL-5	DLBCL	82	40
SU-DHL-6	DLBCL	46	70
SU-DHL-8	DLBCL	150	48
SU-DHL-10	DLBCL	33	90
HT	DLBCL	84	108
Karpas 422	DLBCL	369	49
OCI-LY3	DLBCL	78	84
OCIO-LY4	DLBCL	177	82
OCI-LY7	DLBCL	853	31
OCI-LY10	DLBCL	662	44
OCI-LY19	DLBCL	103	59
Pfeiffer	DLBCL	124	68

(continuación)

Línea celular	Enfermedad	Compuesto 1020-18 Inhibición de c-MYC, EC <sub>50</sub> (nM)	Compuesto 1020-18 % máximo de inhibición de c-MYC
Toledo	DLBCL	182	46
U-2932	DLBCL	330	35
KMS-11	MM	74	99
MM.1S	MM	53	106
NCI-H929	MM	62	41
OPM-2	MM	19	92
WSU-FSCCL	FL	143	66
WSU-NHL	FL	166	55

**Ejemplo 340**

El compuesto 1020-18 inhibió significativamente el crecimiento tumoral en los modelos de xenoinjerto MM.1S (FIG. 2) y DHL-10 (FIG. 3).

Modelo de xenoinjerto MM.1S:

Todos los procedimientos se realizaron en Molecular Imaging, Inc. (Ann Arbor, MI). En este experimento, se utilizaron ratones Charles River SCID Beige macho (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) de 7 a 8 semanas de edad. Se obtuvieron células MM.1S-luc de DFCl. Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con FBS al 10% y PSG al 1%. A los animales de prueba se les implantó por vía subcutánea en el día 0 200 µl de células MM.1S-luc (5 x 10<sup>6</sup> células/ratón) usando una aguja de calibre 27. La carga tumoral media estimada para todos los grupos en el día 10 fue de 167 mg y todos los grupos se emparejaron (intervalo de medias de grupo, 158 mg-175 mg). A los grupos de 12 animales se les dosificó PO dos veces al día (ver Tabla 5) de acuerdo con el peso corporal individual el día del tratamiento (0,1 ml/20 g) a partir del día 11. Todos los animales se observaron para signos clínicos por lo menos diariamente. Los animales con tumores de más de 2 g o con tumores ulcerados y supurantes durante más de 48 horas fueron sacrificados, al igual que los que se encontraban con un malestar evidente o en una condición moribunda.

Las soluciones de vehículo y compuesto se suministraron por Gilead Sciences, Inc. y se prepararon semanalmente. El vehículo Solutol HS-15, EtOH, PEG400 y agua (HCL ajustado) [10/10/40/40 v/v] se almacenó a 4° C. El compuesto 1020-18, a concentraciones de 8 mg/ml, 4 mg/ml y 2 mg/ml en el vehículo se almacenaron a 4° C. El pH de las soluciones varió de 7,3 - 7,68 para el vehículo y de 3,25 - 4,54 para el Compuesto 1020-18.

Los pesos corporales y las mediciones tumorales se registraron tres veces a la semana. La carga tumoral (mg) se estimó a partir de las mediciones con calibre mediante la fórmula para el volumen de un elipsoide prolato asumiendo la densidad unitaria como: Carga tumoral (mg) = (L x W<sup>2</sup>)/2, donde L y W son la longitud del tumor ortogonal respectiva y mediciones de anchura (mm). Los pesos de los tumores por día entre los grupos se analizaron mediante la aplicación de un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) y los valores P para cada grupo de tratamiento fueron altamente significativos en comparación con el vehículo (\*\*\*) <0,0001) en el último día de la dosificación. Los resultados de la carga tumoral como medias ± SEM por grupo se muestran en la FIG. 2.

Tabla 5

Nº de Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg/inj)	Programa
1	Control de Vehículo	0,1 ml/20g	b.i.d.
2	Compuesto 1020-18	40	b.i.d.
3	Compuesto 1020-18	20	b.i.d.
4	Compuesto 1020-18	10	b.i.d.

Modelo de xenoinjerto DHL-10:

Todos los procedimientos se llevaron a cabo en Omeros Animal Facility (Seattle, WA). En este estudio se usaron ratones Scid beige hembra (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) de Charles River. Los animales tenían 6-7

semanas de edad en el día 1 del experimento (el día de la inoculación de las células tumorales). Las células SU-DHL-10 se obtuvieron de ATCC y se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10%. Las células se cultivaron y se resuspendieron usando medio libre de suero y Matrigel® al 50% para generar una concentración de  $25 \times 10^6$  células/ml en 0,2 ml. A los animales de prueba se les implantó por vía subcutánea en la axila derecha (justo debajo del brazo) en el día 1 con 0,2 ml ( $5 \times 10^6$  células/ratón) usando una aguja de calibre 27. Todos los animales se observaron para signos clínicos por lo menos diariamente. Los pesos corporales y el volumen tumoral se monitorizaron con un sistema de escaneo láser, Bioptron Tumorimager (Bioptron), y se registraron dos veces por semana. Los signos clínicos se monitorizaron diariamente durante la fase de dosificación del estudio. Todos los animales fueron sacrificados por exposición a dióxido de carbono en los puntos temporales designados.

El día de la inoculación de las células tumorales se marcó como día 1 con el tratamiento comenzando el día 29. El volumen medio del tumor para todos los animales experimentales en el día 29 fue de  $246,3 \text{ mm}^3$  y todos los grupos en el experimento estaban bien emparejados (intervalo de medias de grupo,  $244,5 - 248,9 \text{ mm}^3$ ). Todos los ratones pesaban de 16,9 a 23,1 gramos el día 29.

El vehículo contenía Solutol HS-15/EtOH/PEG400/agua pH 2,5 [10/10/40/40 v/v]. El compuesto 1020-18 se formuló como soluciones a concentraciones de 4 mg/ml, 2 mg/ml, 0,6 mg/ml y 0,2 mg/ml en el vehículo. Todo el vehículo y el compuesto preformulado en el vehículo se almacenaron a  $4^\circ \text{C}$  y se prepararon semanalmente.

Los ratones en los Grupos 1, 2, 3, 5 y 6 se dosificaron oralmente dos veces al día con vehículo, Compuesto 1020-18 a 20 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente. Los ratones en el Grupo 4 se dosificaron una vez al día con el Compuesto 1020-18 a 10 mg/kg (Tabla 6). Todos los ratones se dosificaron de acuerdo con el peso corporal individual el día del tratamiento (5 ml/kg). Después de 21 días de tratamiento, se sacrificaron 5 ratones de todos los grupos mediante exposición a dióxido de carbono entre 2 horas y 12 horas después de la última dosis.

Los pesos tumorales intergrupales diarios se analizaron mediante la aplicación de un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) y los valores de P en el último día de la dosificación para la dosis de 20 mg/kg b.i.d., 10 mg/kg b.i.d. y 10 mg/kg q.d. y los grupos de tratamiento fueron significativos en comparación con el vehículo (\*\*  $<0,005$ ). Los grupos de 3 mg/kg b.i.d. y 1 mg/kg b.i.d. no fueron significativamente diferentes del grupo de vehículo en el último día de dosificación. Los resultados de la carga tumoral como media  $\pm$  SEM por grupo se informan en la FIG. 3.

Tabla 6

Nº de Grupo	Tratamiento	Dosis (mg/kg/inj)	Programa
1	Control de Vehículo	0.1 ml/20g	b.i.d.
2	Compuesto 1020-18	20	b.i.d.
3	Compuesto 1020-18	10	b.i.d.
4	Compuesto 1020-18	10	q.d.
5	Compuesto 1020-18	3	b.i.d.
6	Compuesto 1020-18	1	b.i.d.

#### Ejemplo 341

Las células MM.1S contienen una inserción de IgH en el punto de ruptura de der3t(3: 8) que hiperactiva la transcripción de MYC. El BRD4 había demostrado anteriormente que se unía a este superpotenciador de IgH y al promotor de MYC en células MM.1S (Delmore et al., BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-Myc, Cell (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.08.017). La unión de BRD4 en el superpotenciador de IgH fue  $> 420$  veces superior al locus Utr12 de control y fue inhibida por el Compuesto 1020-18, como se determinó por la inhibición sensible a la dosis de la unión de BRD4 por inmunoprecipitación de cromatina seguida por PCR (ChIP-PCR) mostrada en la FIG. 4. Los Resultados en la FIG. 4 se presentan como media de duplicados  $\pm$  SEM como eventos de unión por 1000 células. Las concentraciones del Compuesto 1020-18 variaron de  $1,0 \mu\text{M}$  a  $0,0015 \text{ nM}$  y los puntos 0 se trataron con DMSO solamente. Por el contrario, el BRD4 solo se unió débilmente en el promotor del gen MYC (MYC+ 966), y no en absoluto a una región no de control del gen MYC (MYC-NR1), o a un locus de control en un gen desierto En el cromosoma 12 (Utr12).

Ensayo ChIP-PCR: se trataron células MM.1 S ( $1 \times 10^7$  células por dosis) por duplicado con el Compuesto 1020-18 en una serie de dilución en serie de tres veces que varía de  $1111 \text{ nM}$  a  $1,5 \text{ nM}$  durante 4 horas a una concentración final de DMSO del 0,1%. Las células se fijaron con 1/10 de volumen de solución de formaldehído recién preparada (concentración final de formaldehído del 11% v/v, NaCl 0,1 M, EDTA 1 mM, pH 8 en tampón HEPES 50 mM) añadidas directamente al medio existente en cada matraz de células y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fijación se detuvo mediante la adición de 1/20 volumen de solución de glicina

(concentración final de 0,125 M de glicina, M.W. 75) a los medios existentes y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células se centrifugaron a 800 xg en una centrifuga refrigerada durante 10 minutos en tubos cónicos de 50 ml y los sedimentos se resuspendieron en 10 ml de PBS-Igepal enfriado (Nonidet P-40 al 0,5% en PBS). Las células se centrifugaron de nuevo a 800 xg durante 10 minutos y los sedimentos se resuspendieron en 10 ml de PBS-Igepal enfriado con PMSF 1 mM. Las células se centrifugaron una tercera vez a 800 x g durante 10 minutos y los sedimentos se congelaron instantáneamente en hielo seco, se almacenaron a -80 C, y se enviaron a Active Motif (Carlsbad, CA) para el análisis ChIP-PCR.

La cromatina se aisló añadiendo tampón de lisis, seguido de interrupción con un homogeneizador Dounce. Los lisados se sonicaron y el ADN se recortó a una longitud media de 300-500 pb. El ADN genómico (entrada) se preparó tratando alícuotas de cromatina con ARNasa, proteinasa K, y se calentó para la des-reticulación, seguido de precipitación con etanol. Los sedimentos se resuspendieron y el ADN resultante se cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop. La extrapolación al volumen de cromatina original permitió la cuantificación del rendimiento de cromatina total. Una alícuota de cromatina (30 µg) se preclaró con perlas de agarosa de proteína A (Invitrogen). Las regiones de ADN genómico se aislaron usando un anticuerpo contra BRD4 (Bethyl Laboratories, A301-985A100, 4 µg por IP). Después de la incubación a 4° C durante la noche, se usaron perlas de agarosa de proteína A para aislar los complejos inmunes. Los complejos se lavaron, se eluyeron de las perlas con tampón SDS y se sometieron a un tratamiento con ARNasa y proteinasa K. Los enlaces cruzados se invirtieron por incubación durante la noche a 65° C, y el ADN de ChIP se purificó mediante extracción con fenol-cloroformo y precipitación con etanol. Las reacciones de PCR cuantitativa (QPCR) se llevaron a cabo por triplicado en las regiones genómicas específicas mostradas en la Tabla 7 usando SYBR Green Supermix (Bio-Rad). Las señales resultantes se normalizaron para la eficacia del cebador llevando a cabo QPCR para cada par de cebadores usando el ADN de entrada. La relación de eficiencia del cebador se determinó con controles internos mediante Active Motif. Los datos se normalizaron a eventos de unión por 1000 células con la siguiente fórmula:

$$\text{(Valor medio de qPCR} \times \text{volumen de resuspensión/5)} \times \text{(1000 /equivalentes celulares en Chip)/relación de eficiencia del cebador} = \text{eventos de unión por 1000 Células}$$

Tabla 7

Locus genómico	Primer Conjunto <sup>1</sup>	Localización cromosómica
Untr12	Consultar el conjunto de cebadores de control negativo humano Active Motif 1, número de catálogo 71001	Gen desierto en el cromosoma 12
MYC_+966	CGGACATTCCTGCTTTATTG GCGATATGCGGTCCCTACTC	chr8: 128,749,029- 128,749,395
MYC_NR1	GCAGCTAGATCGTTGGGAAG GCTGGTGATTTTCAGTGCAGA	chr8: 127,714,271- 127,788,621
IGH_E2	TGGGGTACAAGAGGCTTCAG CAGTACAGGAGTGGGGACAG	chr14: 106,047,824- 106,049,452

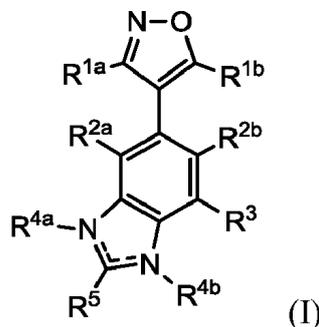
<sup>1</sup> Los conjuntos de cebadores para MYC\_+ 966, MYC-NR1 e IGH-E2 eran idénticos a los conjuntos de cebadores en Delmore, et al. Cell, 2011.

### Ejemplo 342

Inhibición del crecimiento de meningioma: se usan dieciséis ratones desnudos de 8 a 10 semanas de edad para inoculación de tumores subaracnoidales con células de IOMM-Lee. Los animales se anestesian i.p. (Rompun/Ketamin) y se estabilizan en un marco de cabeza estereotáctico. Se perforan dos orificios de 2 mm por delante del bregma y 1,5 mm a la izquierda y a la derecha desde la sutura sagital, lo suficientemente profundos para penetrar el hueso y las meninges subyacentes con una alteración mínima del neocórtex. Aproximadamente 2,5 x 10<sup>5</sup> células en 5 ml de PBS se inyectan lentamente (1 minuto) por orificio a una profundidad de 1 mm con una jeringuilla Hamilton. Después de 2 días, 8 ratones reciben una dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo el compuesto 1020-18, a 20 mg/kg i.p., y los 8 restantes reciben solo el diluyente PBS (grupo de control). El crecimiento del meningioma se monitoriza por obtención de imágenes de resonancia magnética 2 días y 9 días después de la inoculación

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que

R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;  
R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno independientemente H o halo;

R<sup>3</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

uno de R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se selecciona del grupo que consiste de H y alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, y el otro está ausente;

R<sup>5</sup> es

-C(O)OR<sup>a</sup>, -NHC(O)OR<sup>a</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; o

se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>;

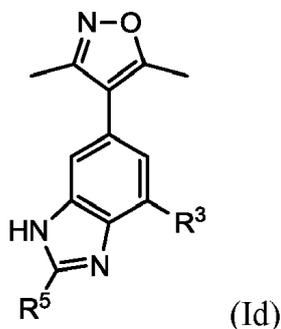
cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>; y

cada R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de acilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, amino, amido, amidino, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol y tiona;

en donde los grupos alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub> y heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub> están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>5-10</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ciano, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I)

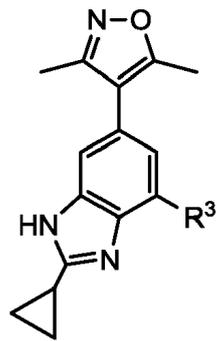


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (I)

5

10



(Ie)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

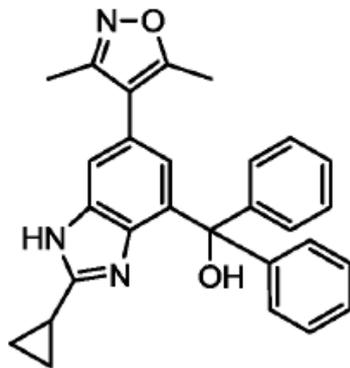
20

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, o heteroalquilo C<sub>1-10</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

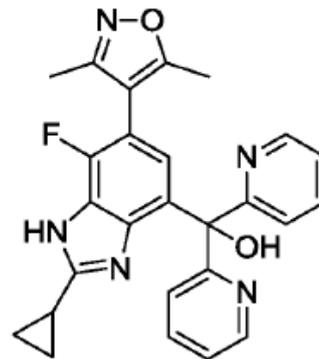
25

5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R<sup>3</sup> es arilo C<sub>5-10</sub>, arilalquilo C<sub>6-20</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, o heteroarilalquilo C<sub>6-20</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos R<sup>20</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

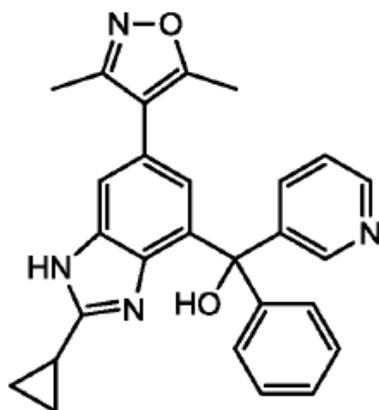


35

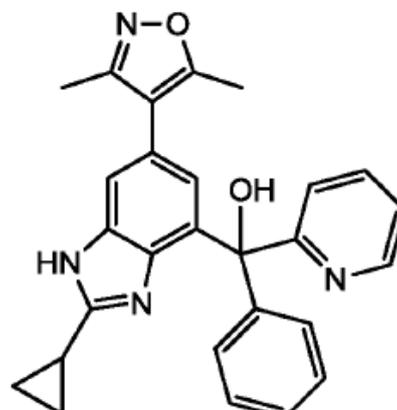


40

45



50

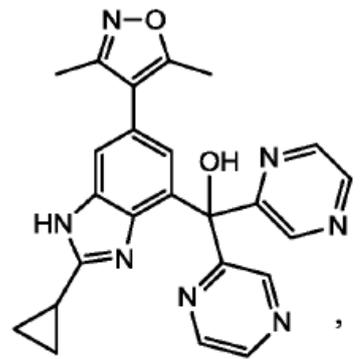
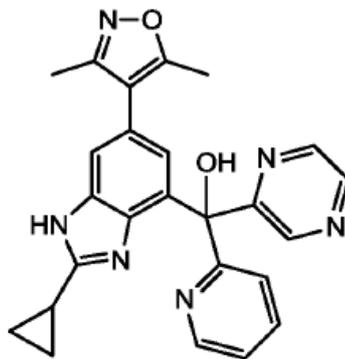
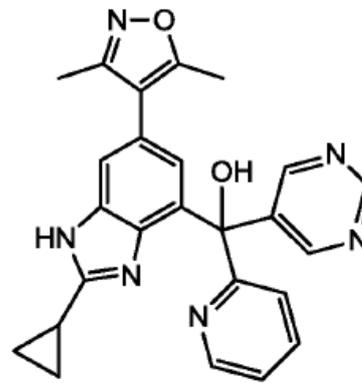
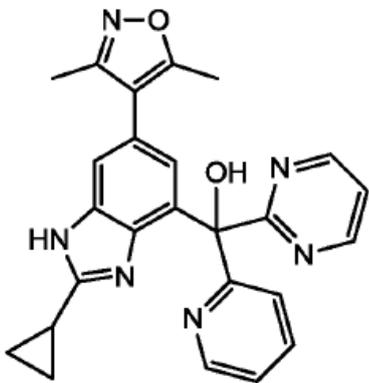
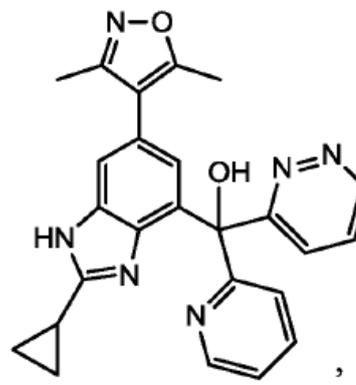
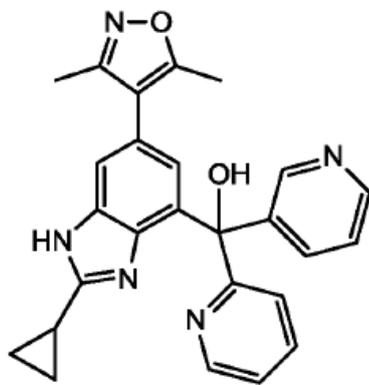
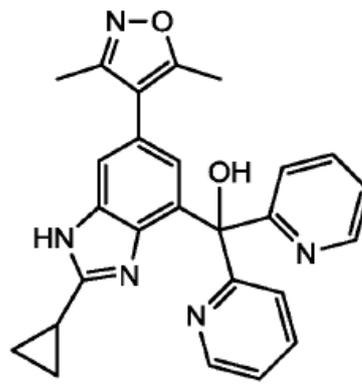
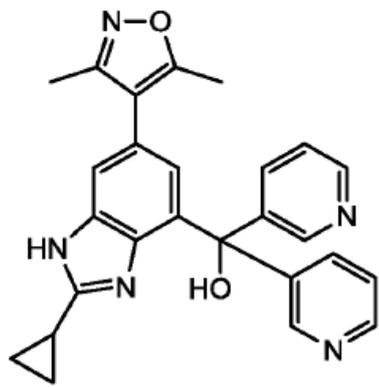


55

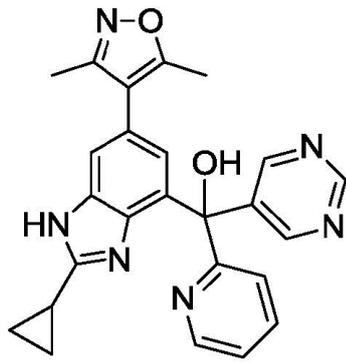
60

65

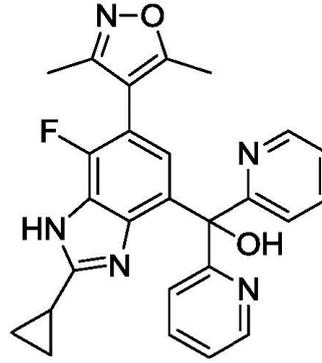
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



5

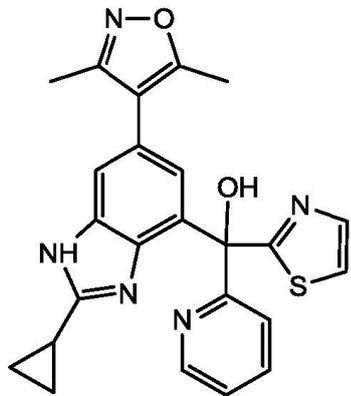


10



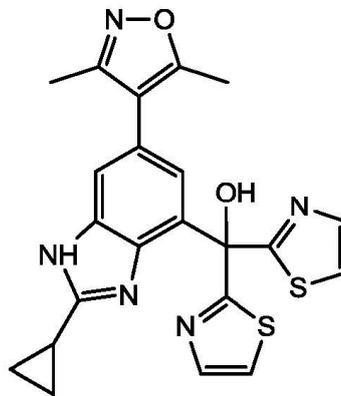
15

20



25

30



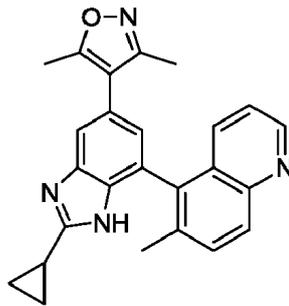
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

7. Un compuesto de la fórmula siguiente

40



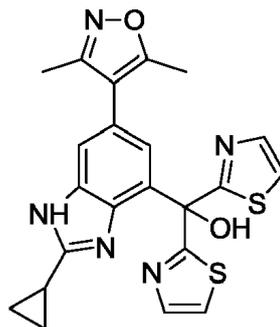
45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la fórmula siguiente

55



60

65

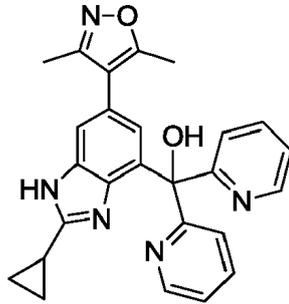
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula siguiente

5

10

15



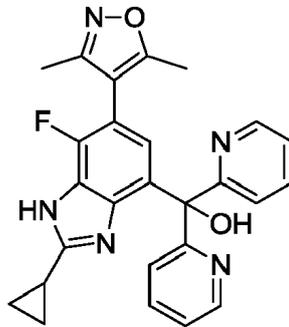
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula siguiente

20

25

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

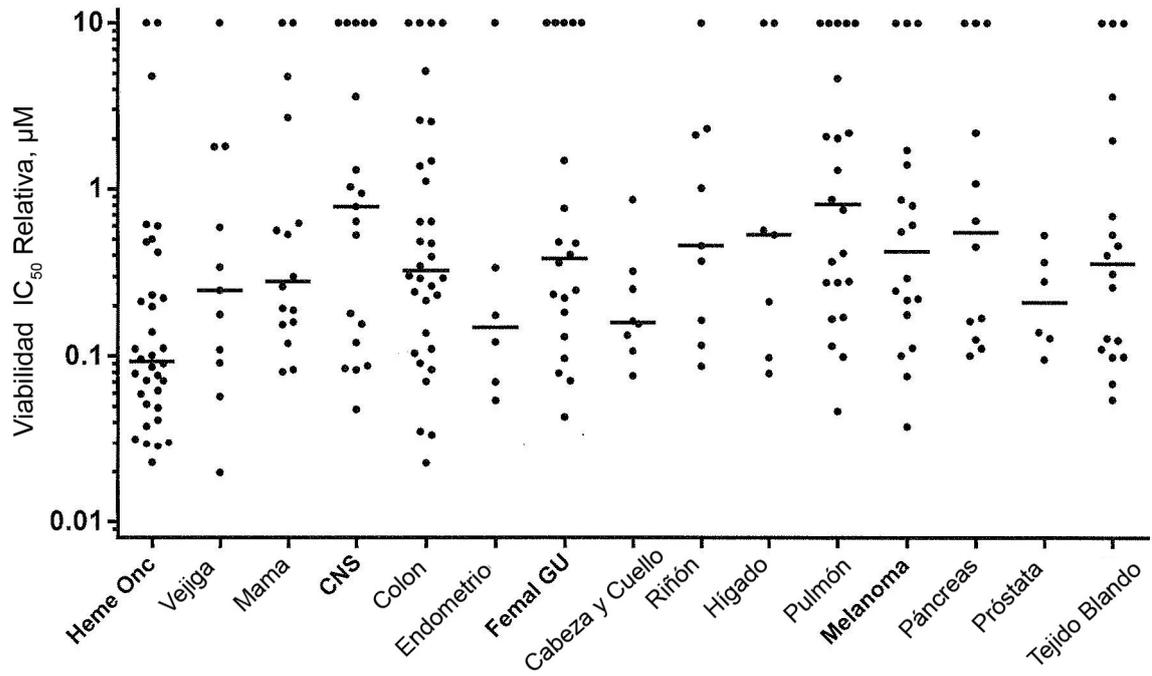


FIG. 2

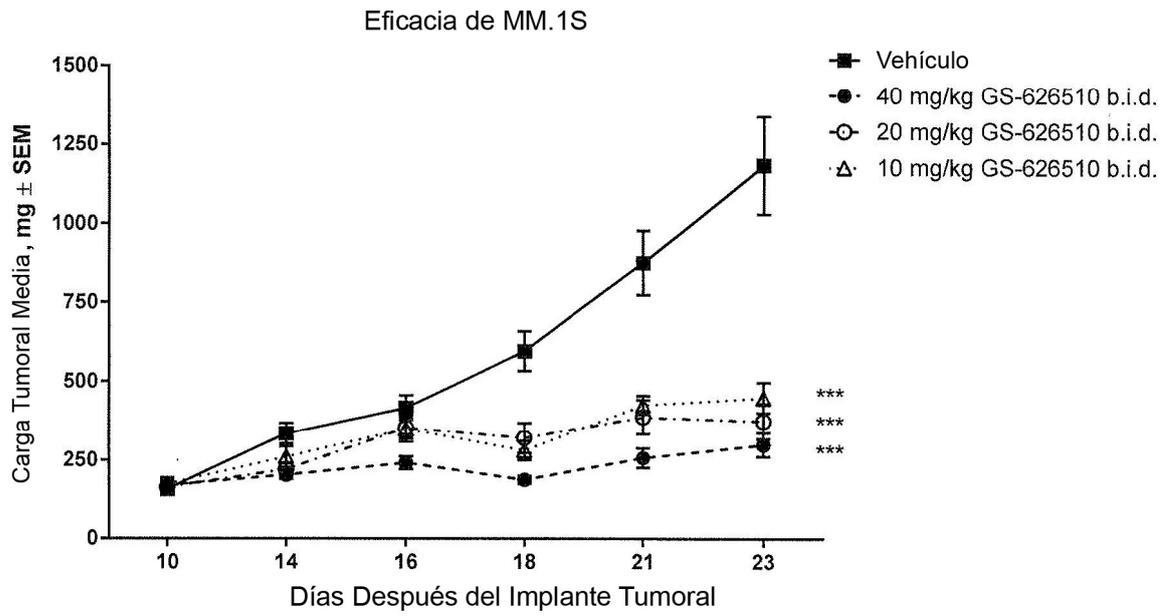


FIG. 3

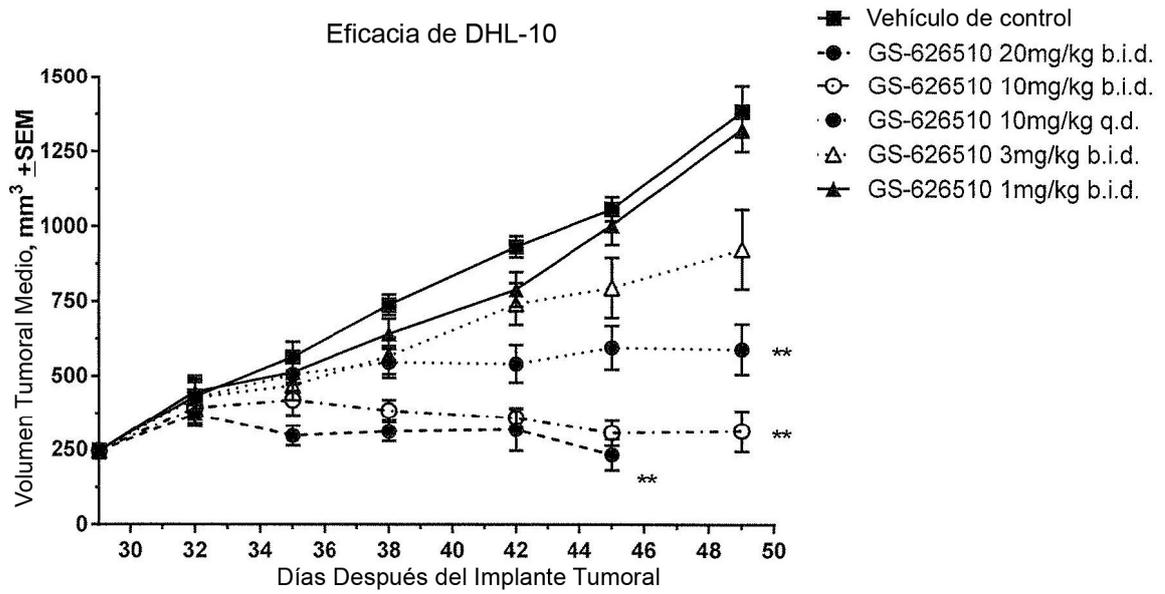


FIG. 4

