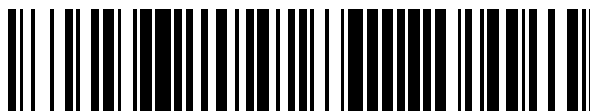


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 397**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014 PCT/US2014/032031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14729114 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2978759**

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

30 Prioridad:

28.03.2013 US 201361805995 P

30.07.2013 US 201361860230 P

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

24.07.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

AKTOUDIANAKIS, EVANGELOS;

CHIN, GREGORY;

CORKEY, BRITTON KENNETH;

DU, JINFANG;

ELBEL, KRISTYNA;

JIANG, ROBERT H.;

KOBAYASHI, TETSUYA;

MARTINEZ, RUBEN;

METOBO, SAMUEL E.;

MISH, MICHAEL;

SHEVICK, SOPHIE;

SPERANDIO, DAVID;

YANG, HAI y

ZABLOCKI, JEFF

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 626 397 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).

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzimidazolona como inhibidores de bromodominio

5 **Campo**

La presente solicitud se refiere a compuestos químicos que pueden inhibir o modular de otro modo la actividad de una proteína que contiene bromodominios, incluyendo la proteína 4 que contiene bromodominios (BRD4), y a composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, y a métodos para usar y preparar tales compuestos.

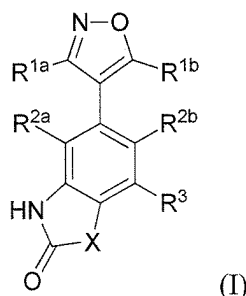
Antecedentes

La familia de proteínas de bromodominios y extraterminales (BET) (proteínas BET) son lectores de código epigenético que asocian la acetilación de restos de lisina en 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 se restringe a los testículos. Véase 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 restos de lisina acetilados en histonas H3 y H4. Id. Una vez unidas a las histonas, las proteínas BET reclutan complejos de proteínas que modulan la transcripción génica directamente, tales como activadores o represores transcripcionales, o indirectamente tales como complejos de remodelación de cromatina. BRD4 es el miembro mejor estudiado de la familia BET y se conoce por reconocer preferentemente marcas epigenéticas de histonas H4 tetraacetiladas. Véase Filippakopoulos, P., *et al.*, *Cell*, 149: 214-231 (2012). BRD4 recluta el complejo p-TEFb en nucleosomas, que a su vez fosforila la cola C-terminal de la ARN polimerasa M y aumenta la elongación transcripcional de los genes colindantes. Véase 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, se perturba altamente en numerosas patologías patológicas, dando como resultado la expresión aberrante de genes que controlan el destino celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular y los procesos inflamatorios. Véanse, por ejemplo, Cohen, I., *et al.*, *Genes Cancer*, 2: 631-647 (2011); Brooks, W.H., *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 BRD4 se han identificado como mediadores importantes de los perfiles alterados de expresión génica descubiertos en numerosas enfermedades incluyendo cáncer, diabetes, obesidad, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y renales, e infección viral. Véanse 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, MYC se ha visto implicada en la mayoría de cánceres humanos y se han identificado proteínas BET como factores reguladores de c-Myc; se ha mostrado que la inhibición de BET, incluyendo BRD4, regula negativamente la transcripción de MYC. Véase Delmore, J.E., *et al.* *Cell*, 146, 904-17 (2011); Loven, J. *et al.*, *Cell*, 153, 320-34 (2013). Por lo tanto, se necesitan inhibidores y moduladores de proteínas BET, incluyendo BRD4.

Sumario

45 Un aspecto proporciona un compuesto de Fórmula (I)



en la que

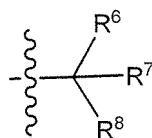
50 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆;
 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H o halógeno;
 R³ es

55

arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o

-S(O)₂NHR⁴

en la que R⁴ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o un resto de fórmula



en la que

R⁶ es H, OH, o halógeno; y R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂; y R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alquilideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R⁶, R⁷, y R⁸ en la que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰;

X es N-Q, o O;

Q es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, bencilo o bencilo sustituido;

cada R²⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en la que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂;

cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;

cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos del título enumerados en los Ejemplos 1 a 201.

Otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. Tales aspectos incluyen 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 bromodominios; y el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano que tiene una enfermedad o afección sensible a la inhibición de una proteína que contiene bromodominios. En algunos aspectos, la proteína que contiene bromodominios es BRD4. En algunos aspectos, la enfermedad, la afección son una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral, u obesidad. En ciertas realizaciones, la enfermedad o la afección se eligen entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, pneumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo diabetes del tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasias y tumores sólidos. En algunos aspectos, la enfermedad o la afección son un tumor sólido del colon, recto, próstata, pulmón, páncreas, hígado, riñón, cuello uterino, estómago, ovarios, mama, piel, cerebro, meninges, o sistema nervioso central (incluyendo un neuroblastoma o un glioblastoma). En algunos aspectos, la enfermedad o la afección son un linfoma. En algunos aspectos, la enfermedad o la afección son linfoma de linfocitos B. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es linfoma de Burkitt. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es linfoma de linfocitos B macrocítico difuso. En algunos

aspectos, la enfermedad o la afección son mieloma múltiple. En algunos aspectos la enfermedad o la afección son un carcinoma. En algunos aspectos la enfermedad o la afección son carcinoma de la línea media con cambios en el gen NUT. En algunos aspectos el sujeto es un ser humano.

5 Otro aspecto proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de regulación negativa o disminución de la transcripción de MYC en un sujeto, que comprende administrar al sujeto o un compuesto de Fórmula (I). Otro aspecto proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto en la que está implicada la activación de MYC, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I).

10 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.

15 También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de inhibición de un bromodominio en un sujeto, que comprende proporcionar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de inhibición de un bromodominio en una célula, que comprende proporcionar a la célula un compuesto de Fórmula (I). Se entiende que proporcionar a la célula se puede conseguir administrando el compuesto al sujeto. También se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de inhibición de un bromodominio, que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

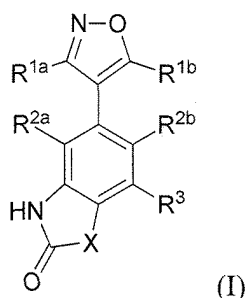
30 También se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el kit incluye además instrucciones para su uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones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

35 También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada, o una bolsa intravenosa.

Descripción detallada

40 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), que incluyen los compuestos de Fórmulas (Ia) y (Ib), composiciones y formulaciones que contienen tales compuestos, y métodos de uso y preparación de dichos compuestos.

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



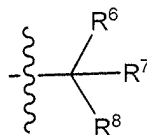
45 en la que

50 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H o halógeno;
R³ es

55 arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o -S(O)₂NHR⁴,

en la que R^4 es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o un resto de fórmula



5

en la que

R^6 es H, OH, o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o R^6 es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂; y R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquilideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R^6 , R^7 , y R^8 en la que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ;

15

X es N-Q, o O;

Q es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, bencilo o bencilo sustituido;

20

cada R^{20} es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en la que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o NO₂;

25

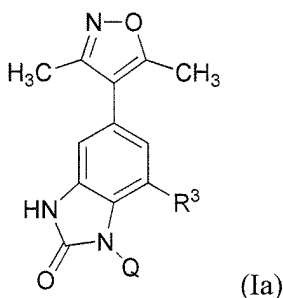
cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;

30

cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



35

en la que

40

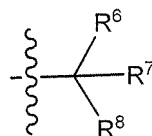
R^3 es

arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o

45

-S(O)₂NHR⁴

en la que R^4 es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o un resto de fórmula



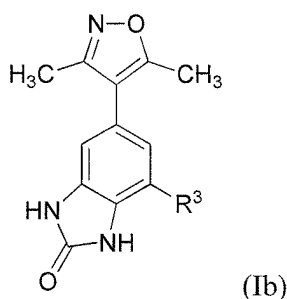
en la que

- 5 R^6 es H, OH, o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o
- 10 R^6 es H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂; y R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquilideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R^6 , R^7 , y R^8 en la que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ;

- 15 Q es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, bencilo o bencilo sustituido; cada R^{20} es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en la que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂;
- 20 cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;
- 25 cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o halógeno;

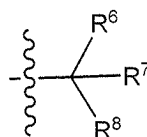
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en la que

- 35 R^3 es arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o -S(O)₂NHR⁴,
- 40 en la que R⁴ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o un resto de fórmula



en la que

- 5 R^6 es H, OH, o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o R^6 es H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂; y R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquilideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R^6 , R^7 , y R^8 en la que cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo, o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ;

- 15 cada R^{20} es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂, en la que cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN, o -NO₂;
- 20 cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;
- 25 cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆. En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente metilo, etilo, o propilo. En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son diferentes. En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son iguales. En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo.

- En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{2a} y R^{2b} son ambos H. En algunos compuestos de Fórmula (I), R^{2a} y R^{2b} son ambos halo. En algunos compuestos de Fórmula (I), uno de R^{2a} y R^{2b} es H y el otro es halo. En algunos compuestos de Fórmula (I), el halo es -F o -Cl.

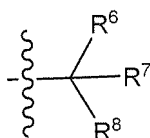
En algunos compuestos de Fórmula (I), X es N-Q.

- En algunos compuestos de Fórmula (I) o (Ia), Q es H, alquilo C₁-C₃, o haloalquilo C₁-C₃.

- En algunos compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), R³ es arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .

- En algunos compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), R³ es fenilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, furanilo, tetrahydrotiofenilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, cromenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihydrobenzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, purinilo, quinolinilo, quinolizínilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indenilo, naftalenilo, o azulenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .

En algunos compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), R³ es un resto de fórmula

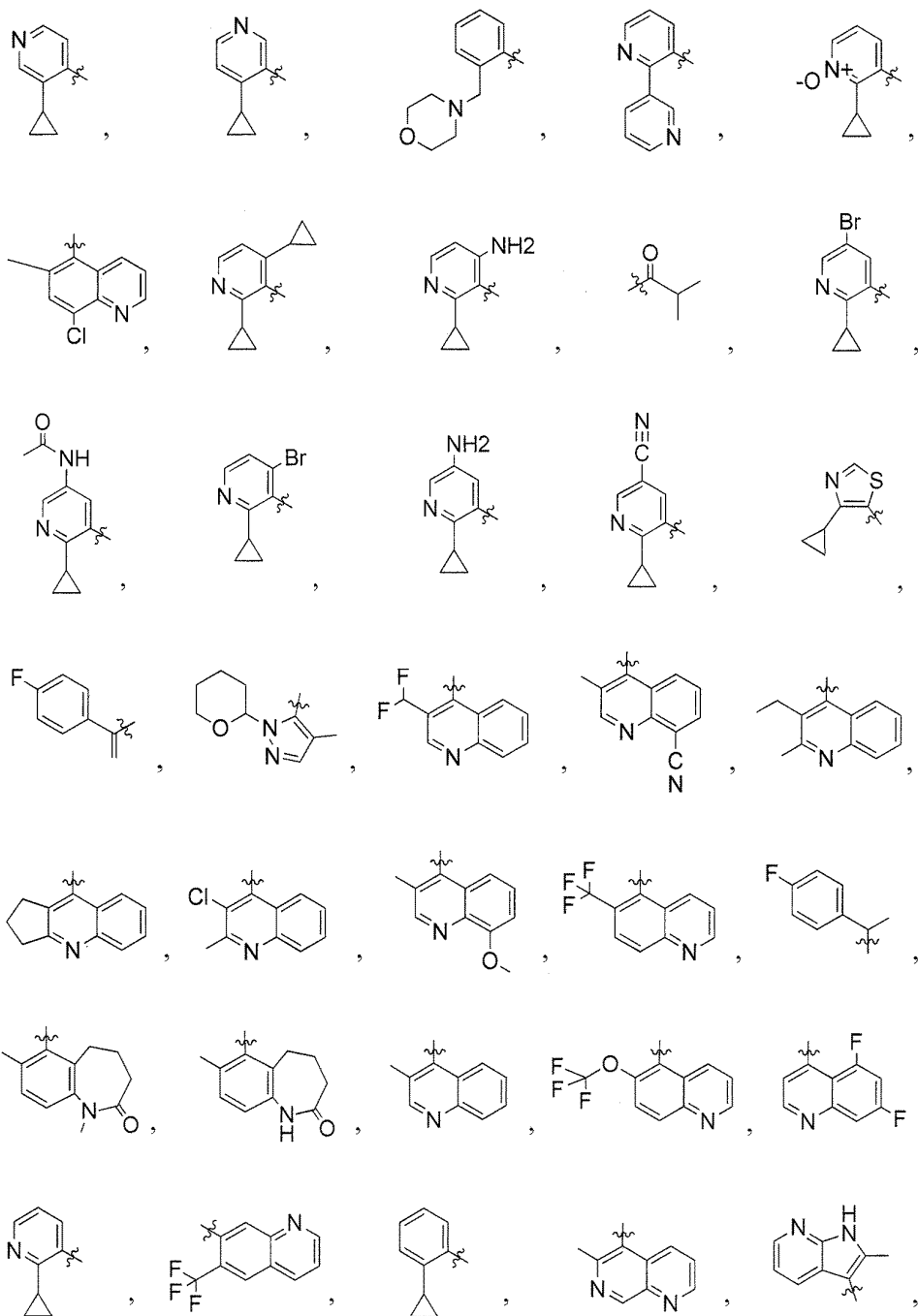


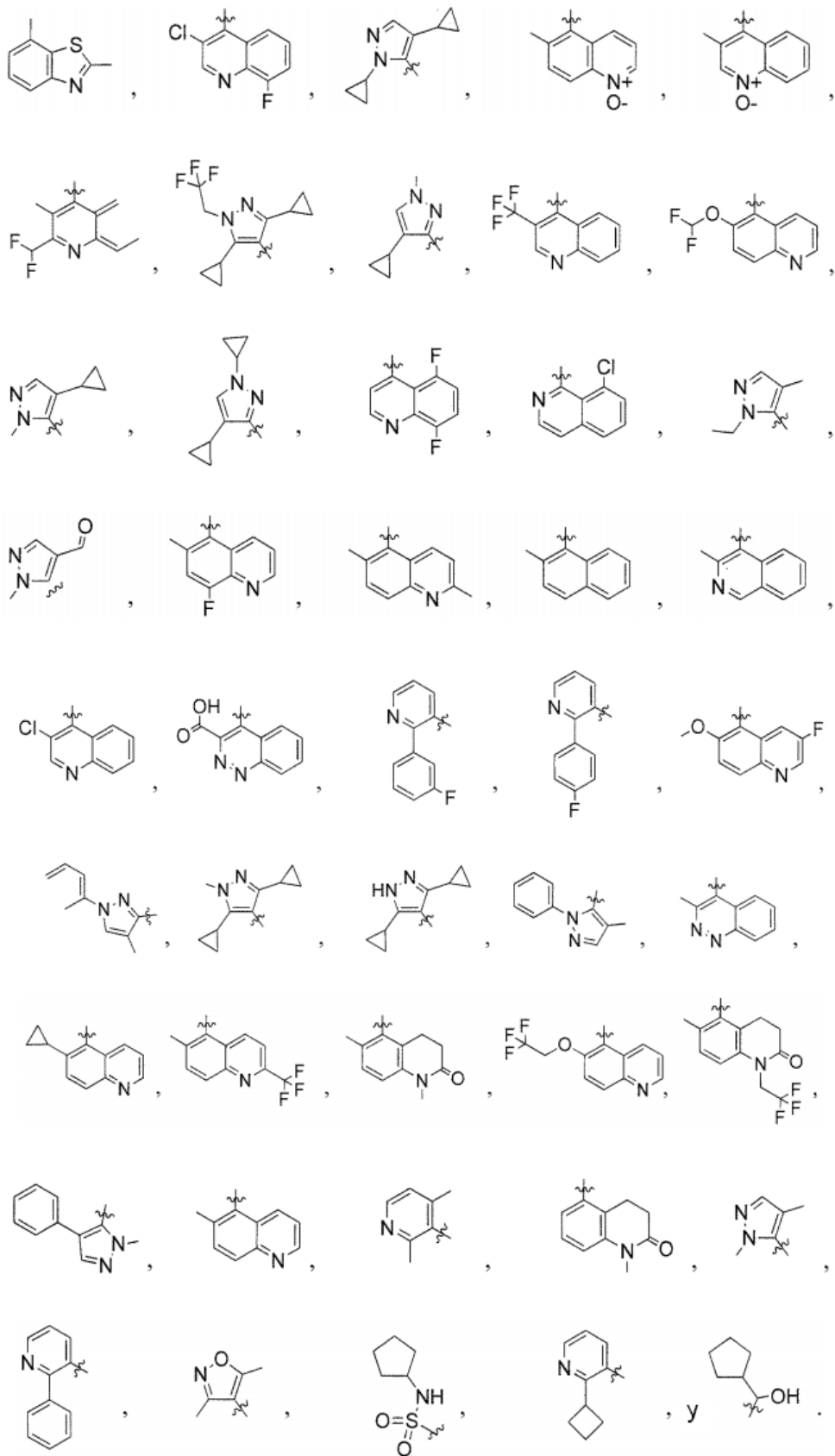
55

en la que R^6 es H, OH, o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} , o heteroarilalquilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} . En algunos compuestos, R^6 es OH. En algunos compuestos, R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} , o heteroarilalquilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} . En algunos compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , arilo C_6 o heteroarilo C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} . En algunos compuestos, RT y R^8 son cada uno independientemente arilo C_6 o heteroarilo C_6 (por ejemplo, un piridilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} . En algunos compuestos de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .

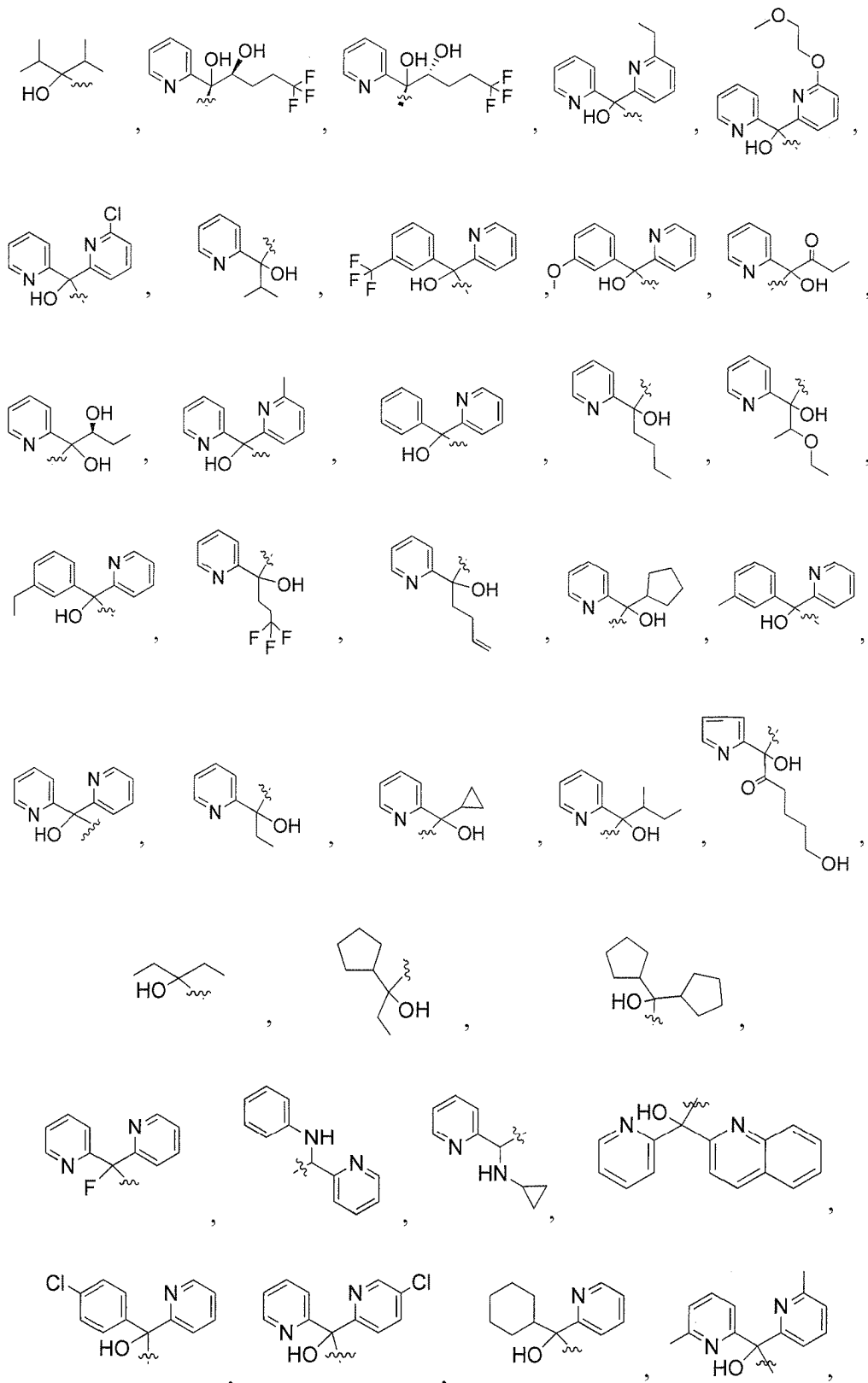
- 5
- 10

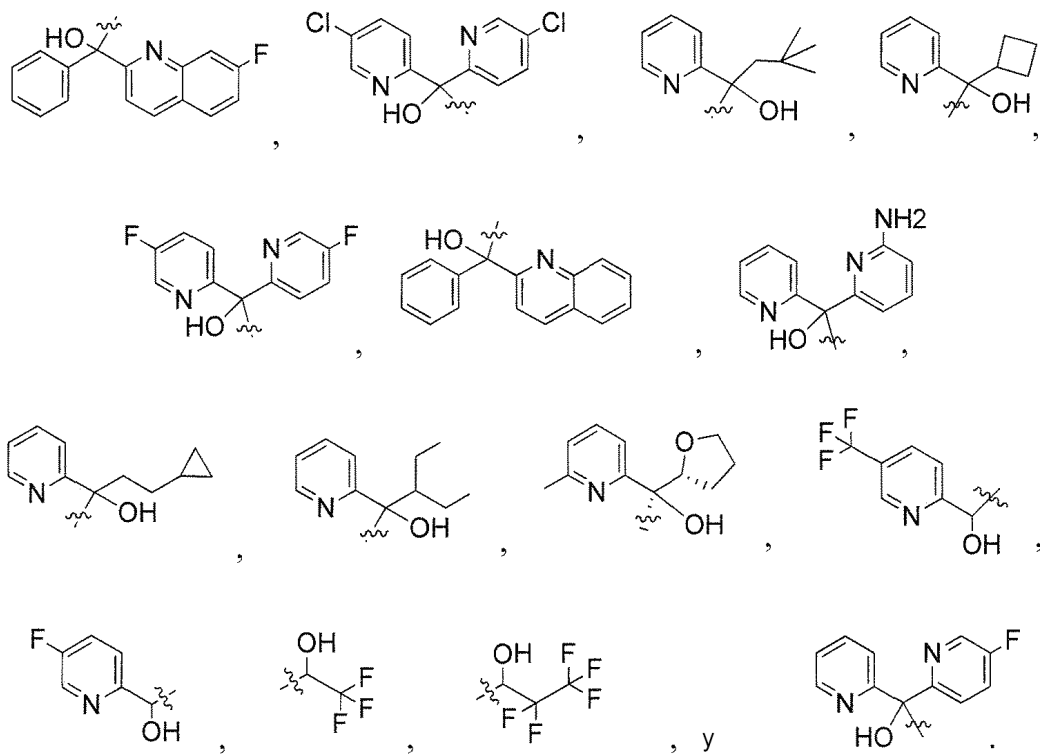
Otros ejemplos no limitantes de R^3 incluyen los siguientes:



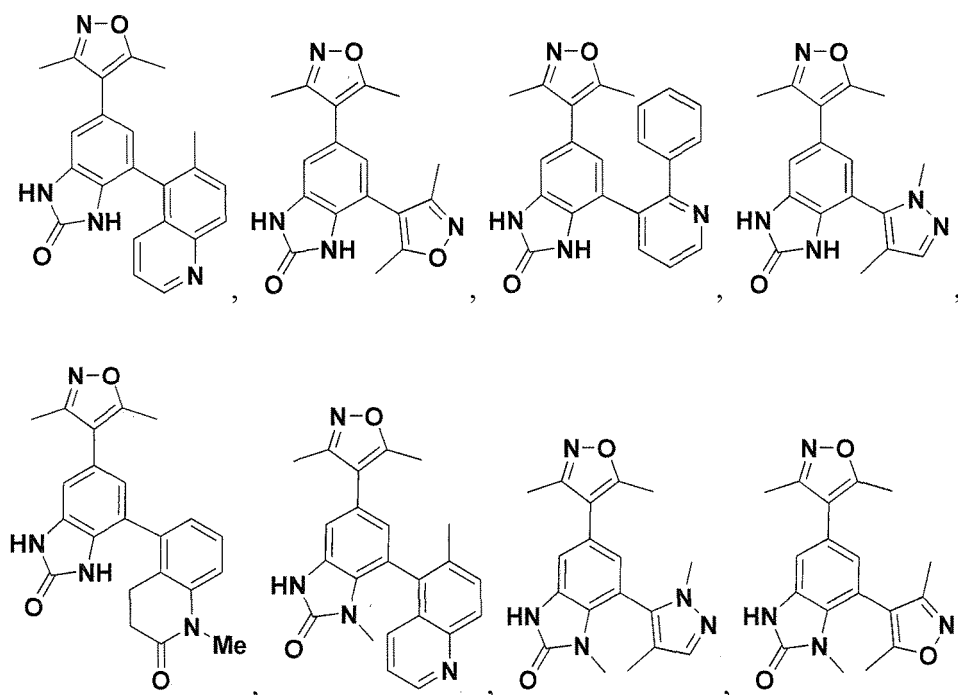


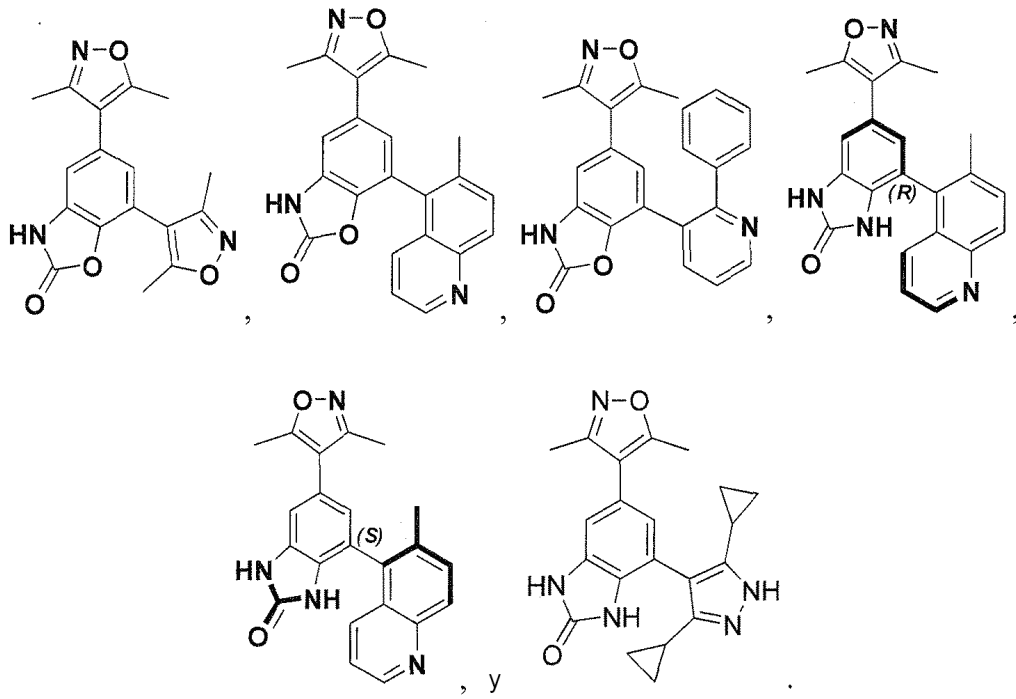
Algunos ejemplos adicionales no limitantes de R³ incluyen los siguientes:



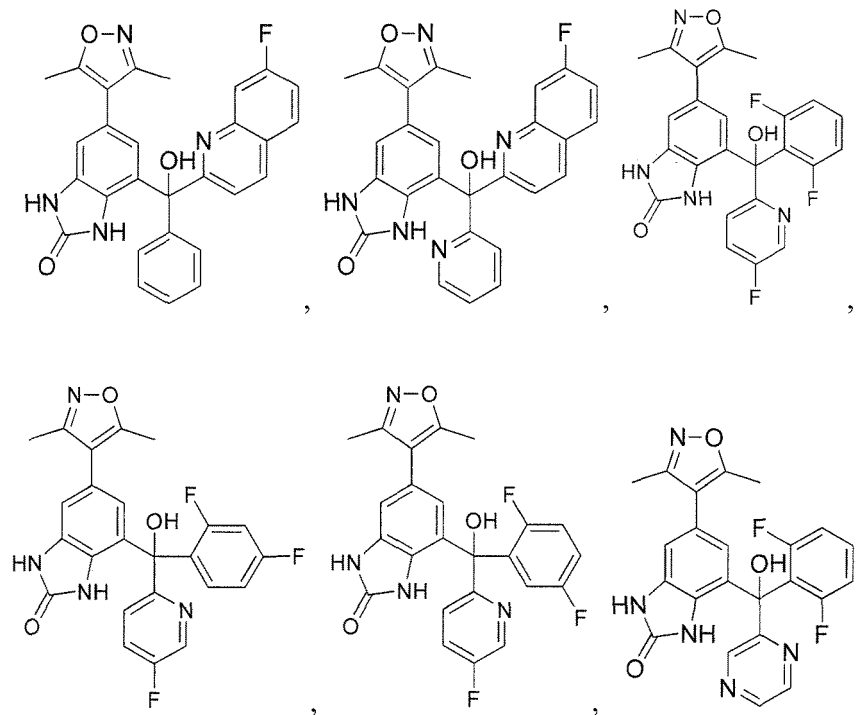


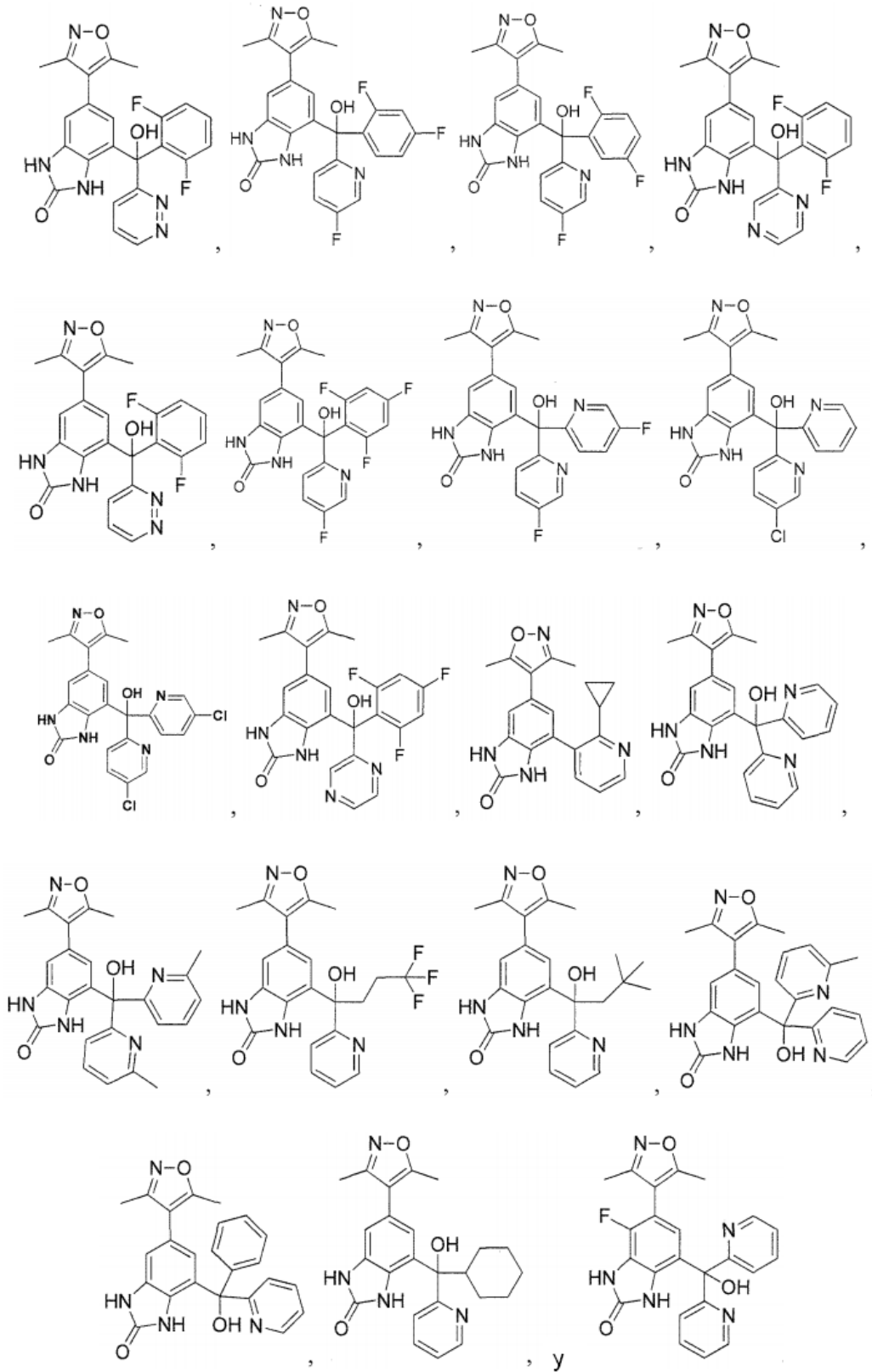
En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I) puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:





En otro aspecto, el compuesto de Fórmula (I) puede ser cualquiera de los siguientes compuestos:





5 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente el experto habitual en la materia. Se ha de observar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una", "uno", "y", "la" y "el" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. De ese modo,

por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia, etc.

5 Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de comodidad; los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. 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, no se indica o se supone direccionalidad mediante el orden en que se escribe un grupo químico. Por ejemplo, el grupo "-SO₂CH₂-" es equivalente a "-CH₂SO₂-" y ambos se pueden
10 conectar en cualquier dirección. El sufijo "C_{u-v}" indica que el grupo anterior tiene de u a v átomos de carbono, uno o más de los cuales, en ciertos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.), pueden estar reemplazados con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Además, se pueden usar o no usar ciertos nombres químicos alternativos usados habitualmente. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también se pueden denominar grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", grupo "arileno" o grupo "arilenilo", respectivamente.

"Alquilo" se refiere a cualquier grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Los grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (iso-butilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), pentilos, hexilos, octilos, decilos, y similares. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo tiene de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 "Alquenilo" se refiere a cualquier grupo obtenido a partir de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), propenilo (alilo), 1-butenilo, 1,3-butadienilo, y similares. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquenilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquinilo" se refiere a cualquier grupo obtenido a partir de un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono e incluye los grupos que tienen un triple enlace y un doble enlace. Algunos ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), (E)-pent-3-en-1-ino, y similares. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquinilo tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 4 átomos de carbono.

40 "Ariilo" se refiere a cualquier grupo obtenido a partir de uno o más anillos aromáticos, es decir, un anillo aromático individual, un sistema de anillos bicíclico o multicíclico. Algunos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos obtenidos a partir de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, un anión ciclopentadienilo, naftaleno, fluoranteno, fluoreno, indano, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno y similares.

45 "Ariilalquilo" (también "aralquilo") se refiere a cualquier combinación de uno o más grupos arilo y uno o más grupos alquilo. Los grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, los grupos obtenidos a partir de bencilo, tolilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo, fenilmetilbencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Un grupo arilalquilo comprende de 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono, por ejemplo el grupo alquilo puede comprender de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono y el grupo arilo puede comprender de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

50 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico. Un grupo cicloalquilo puede tener uno o más anillos cíclicos e incluye grupos condensados y con puente. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, metilciclopropilo (ciclopropilmetilo), etilciclopropilo, y similares.

55 "Halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno con un halógeno. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFClBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y similares, así como grupos alquilo tales como perfluoroalquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de flúor.

65 "Heteroalquilo" se refiere a un 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. Los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, 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 alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado unido a un grupo heteroalquilo cíclico), y similares. Los grupos heteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, -CH₂NRCH₃, 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 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, como se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares.

"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 o grupos heteroatómicos, como se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de grupos heteroarilo con sustituyentes a alquilo (por ejemplo, metilpiridinas, etiltiofenos, metiltiazoles, dimetilisoxazoles, etc.), grupos heteroarilo hidrogenados (dihidroquinolinas, por ejemplo 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahydroimidazol, etc.), indolina, isoindolina, isoindolonas (por ejemplo, isoindolin-1-ona), isatina, dihidroftalazina, quinolinona, espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona, y similares.

"Heterociclo," "heterocíclico," y "heterociclilo" se refieren a un anillo no aromático individual saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillos múltiple no aromático con al menos un heteroátomo o grupo heteroatómico, como se ha definido anteriormente. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, grupos obtenidos a partir de azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dihidropiridina, tetrahydropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-cloropiperidina, y similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia se refiere a la sustancia que se considera generalmente segura y adecuada para su uso sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similar, que corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o se puede convertir en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares, y sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto precursor por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición sales de amonio y amonio sustituido o cuaternarizado. Se pueden encontrar listas representativas no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables 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., 21^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en la p. 732, Tabla 38-5, ambas de las cuales se incorporan por la presente por referencia en el presente documento.

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

"Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluye los siguientes apartados:

- (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 predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que puede ser eficaz para provocar la respuesta biológica, clínica o médica deseada, que incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto que se trata. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades.

Se entiende que se pueden usar combinaciones de grupos químicos y que reconocerán los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo", se podría referir a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Se pueden concebir fácilmente un gran número de tales combinaciones.

También se proporcionan compuestos en los que se pueden reemplazar de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono con un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno de la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos exhiben o pueden aumentar la resistencia al metabolismo, y de ese modo pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que se han reemplazado uno o más átomos de hidrógeno con deuterio.

Los compuestos de una fórmula dada que se describen en el presente documento incluyen el compuesto desvelado y todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos, y formas deuteradas de los mismos, a menos que se indica otra cosa.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula (I) (incluyendo los compuestos de Fórmulas (Ia) y (Ib)) se pueden administrar en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo como se describe en los documentos de patente y de solicitud de patente incorporados por referencia, incluyendo por vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, en forma de una inhalación, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, un polímero cilíndrico insertado en una arteria.

En un aspecto, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede ser, por ejemplo, mediante una cápsula o un comprimido con revestimiento entérico. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, o solvato del mismo, el ingrediente activo se diluye habitualmente en un excipiente y/o se encierra dentro de tal vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, 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, excipiente o medio para el ingrediente activo. De ese modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados de forma estéril.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulgentes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, o solvato del mismo, se pueden formular de un modo tal que proporcione la liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Algunos sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos revestidos con polímero o formulaciones de matriz de polímero del fármaco. Algunos ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 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 suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsante, o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular, en algunas realizaciones, en una forma de dosificación unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como

dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto 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
5 unidad de dosificación contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto descrito en el presente documento, 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 comprende de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en el
10 presente documento. Sin embargo, se ha de entender que la cantidad administrada real de compuesto se determinará por parte de un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, el compuesto administrado real y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del sujeto individual, y la gravedad de los síntomas del sujeto.

15 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 ser útiles, en ciertos casos, 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
20 ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador 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 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
25 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. Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis específico para un sujeto particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto que experimenta
30 terapia.

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

Los comprimidos o píldoras de los compuestos que se describen en el presente documento se pueden revestir o formular como compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o que proteja de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora
45 puede comprender un componente de dosificación interior y de dosificación exterior, siendo el último como un sobre del primero. Los dos componentes se pueden separar con una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o que se retrase la liberación. Se puede usar diversos materiales para tales capas o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico, y acetato de
50 celulosa.

Se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un envase adecuado. En una realización, el kit incluye además instrucciones para su uso. En un aspecto, el kit
55 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 que se describen en el presente documento.

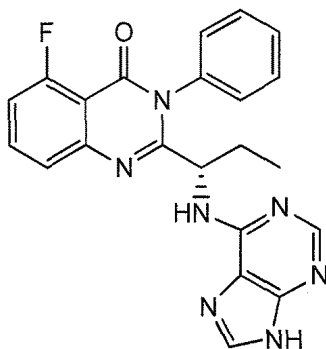
Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada,
60 y bolsa intravenosa.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales, incluyendo cualquiera de los siguientes. Se están usando y desarrollando diversos inhibidores de
65 quinasa para tratar diversos cánceres. Por ejemplo, se observa la activación de la ruta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) en el cáncer humano, y se están investigando o desarrollando agentes que inhiben PI3K como fármacos anticancerígenos potenciales y para su uso en terapias anticancerígenas. Algunos inhibidores de quinasa adicionales incluyen inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (Syk) y la quinasa Janus (JAK). También son de interés como agentes anticancerígenos o antiinflamatorios otros agentes que inhiben rutas relacionadas, incluyendo

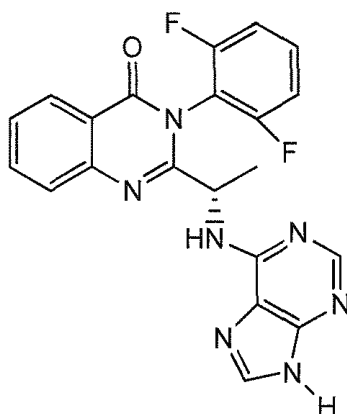
agentes que inhiben la ruta de Ras/Raf/MEK/ERK y la ruta de PI3K/PTEN/Akt/mTOR. Como se describe en el presente documento, tales inhibidores incluyen agentes que inhiben todas las subclases de una diana (por ejemplo, PI3K alfa, beta, delta y gamma), agentes que inhiben principalmente una subclase, y agentes que inhiben un subconjunto de todas las subclases. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden combinar con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales incluyendo inhibidores o antagonistas del tipo similar a lisil oxidasa 2 (LOXL2), e inhibidores o antagonistas del receptor A2B de adenosina.

En diversos aspectos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más inhibidores de quinasa. Algunos ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen inhibidores de PI3K, inhibidores de Syk, e inhibidores de JAK.

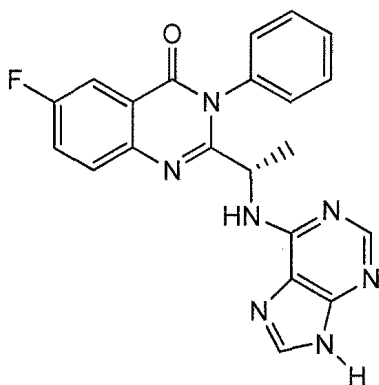
Algunos ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen el Compuesto A, el Compuesto B, y el Compuesto C:



(Compuesto A)



(Compuesto B)



(Compuesto C).

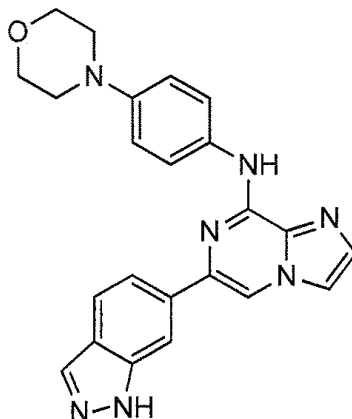
Algunos ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, y GDC-0980.

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

5

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

Algunos ejemplos de inhibidores de Syk incluyen el compuesto D:

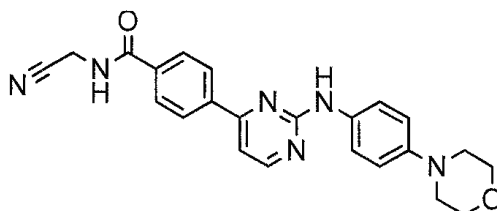


(Compuesto D).

10

Algunos inhibidores de Syk adicionales incluyen R788 (fostamatinib), R-406 (tamatinib), y PRT062607.

Algunos ejemplos de inhibidores de JAK incluyen el Compuesto E:



(Compuesto E).

15

Algunos inhibidores de JAK adicionales incluyen Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib, y TG101348.

20

En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más inhibidores o moduladores (por ejemplo, antagonistas) de LOXL2, receptor A2B de adenosina, MMP-9, ASK1, BTK, mTOR, HDAC, y MEK.

En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más componentes de terapia CHOP (ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisolona).

25

En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden combinar con uno o más de ribavirina e interferón.

30

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

Ejemplos

Métodos generales. En las siguientes secciones se detalla la síntesis de ciertos compuestos, y compuestos intermedios usados para preparar compuestos. Los números de compuesto se enumeran por comodidad.

5 Todas las operaciones que implican materiales sensibles a la humedad y/o al oxígeno se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio secado previamente. A menos que se indique otra cosa, los materiales se obtuvieron a partir de fuentes disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional.

10 La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un equipo Isco Combiflash Companion usando cartuchos de gel de sílice RediSep Rf de Teledyne Isco. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando placas revestidas previamente adquiridas en E. Merck (gel de sílice 60 PF254, 0,25 mm) y las bandas se visualizaron con luz ultravioleta de onda larga seguido de un reactivo de tinción apropiado.

15 Los espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN") se registraron en un espectrómetro de resonancia Varian 400 MHz. Los desplazamientos químicos de RMN ^1H se dan en partes por millón (δ) campo abajo del tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal del disolvente residual ($\text{CHCl}_3 = \delta 7,24$, $\text{DMSO} = \delta 2,50$) como patrón interno. La información de RMN ^1H se tabula en el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete), constante o constantes de acoplamiento (J) en hercios, número de protones.

20 El sufijo ap se aplica en ocasiones en los casos en los que no se resolvió la multiplicidad de señal verdadera y a indica que se ensanchó la señal en cuestión.

Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra versión 12.0.

25 El análisis por LCMS se llevó a cabo usando un espectrómetro PE SCIEX API 2000 con una columna C 18 de 5 micrómetros Phenomenex Luna.

La HPLC preparativa se llevó a cabo en un manipulador de líquidos Gilson HPLC 215 con una columna Phenomenex (Gemini 10 μ " C18, 110A) y un detector UV/VIS 156.

30 Cuando la producción de materiales de partida no se describe de forma particular, los compuestos se conocen o se pueden preparar de forma análoga a métodos conocidos en la técnica o que se desvelan en los Ejemplos. El experto en la materia entenderá que las metodologías sintéticas que se describen en el presente documento solo son representativas de métodos para la preparación de los compuestos que se describen en el presente documento, y que se pueden usar otros métodos conocidos y variantes de los métodos que se describen en el presente documento. Los métodos o las características que se describen en los diversos Ejemplos se pueden combinar o adaptar de diversas formas para proporcionar formas adicionales de preparar los compuestos que se describen en el presente documento.

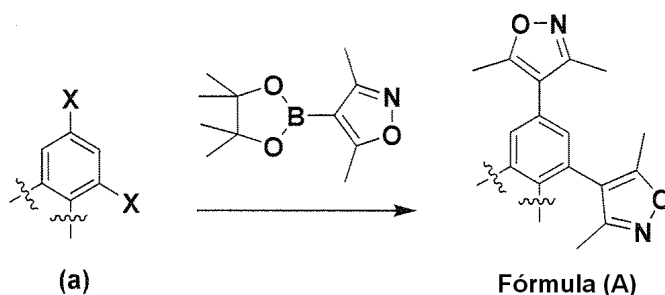
40 Los métodos para obtener los nuevos compuestos que se describen en el presente documento serán evidentes para los expertos habituales en la materia, los procedimientos que se describen, por ejemplo, en los esquemas de reacción y los ejemplos posteriores, y en las referencias que se citan en el presente documento.

Ejemplos

45 Los métodos para obtener los nuevos compuestos que se describen en el presente documento serán evidentes para los expertos habituales en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los esquemas de reacción y los ejemplos posteriores, y en las referencias que se citan en el presente documento.

50

Esquema 1

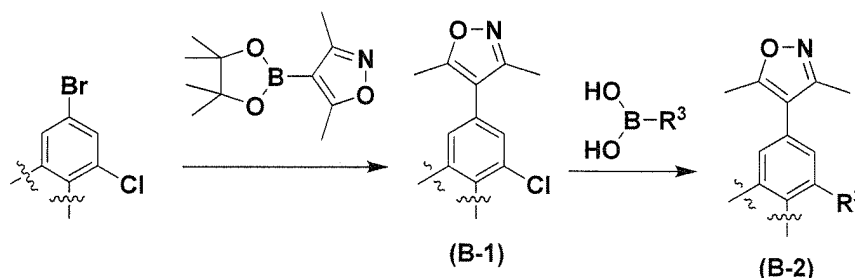


55 El compuesto de Fórmula (1-a) se puede preparar mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto del compuesto disponible en el mercado de Fórmula (a) en el éster de ácido isoxazol borónico disponible en el mercado

mostrado anteriormente en presencia de una base. Los sustituyentes X del compuesto (a) pueden ser cualquier grupo saliente apropiado (por ejemplo, Cl, Br, I, OTf). Algunos catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio tales como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II) (Peepsi-iPr). Algunas bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Algunos disolventes adecuados pueden incluir una combinación de disolventes orgánicos y agua, incluyendo, por ejemplo, 1,4-dioxano, THF, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70 °C a 150 °C, durante aproximadamente 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de 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 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de disolventes apropiada tal como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos de Fórmula (A).

Otro método a modo de ejemplo de preparación de compuestos de Fórmula (B) se muestra en el Esquema de Reacción n.º 2.

Esquema 2



20

Etapa 1 - Preparación de la Fórmula (B-1)

El compuesto de Fórmula (B-1) se puede preparar mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto del compuesto disponible en el mercado heterociclo aromático sustituido con cloro-bromo que puede portar un anillo de heteroarilo adicional que se ha mostrado anteriormente con dos enlaces de unión variables en el éster de ácido isoxazol borónico disponible en el mercado mostrado anteriormente en presencia de una base. Algunos catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio, tales como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio(II). Algunas bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Algunos disolventes adecuados pueden incluir una combinación de disolventes orgánicos y agua, incluyendo, por ejemplo, 1,4-dioxano, THF, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70 °C a 150 °C, durante aproximadamente 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de 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 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de disolventes apropiada tal como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos de Fórmula (B-1). El compuesto de Fórmula (B-1) también se puede purificar mediante otros medios convencionales, tales como cromatografía sobre gel de sílice.

30

35

Etapa 2 - Preparación de la Fórmula (B-2)

El compuesto de Fórmula (B-2) se puede preparar mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (B-1) en los derivados de ácido borónico disponibles en el mercado que portan el sustituyente R³ como se define en la memoria descriptiva para los compuestos de Fórmula (I). Algunos catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio, tales como dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II) (Peepsi-iPr). Algunas bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Algunos disolventes adecuados pueden incluir una combinación de disolventes orgánicos y agua, incluyendo, por ejemplo, 1,4-dioxano, THF, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70 °C a 150 °C, durante aproximadamente 30 segundos a 5 horas. Cuando la reacción se completa básicamente, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de 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 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de disolventes apropiada tal como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos de Fórmula (B-2).

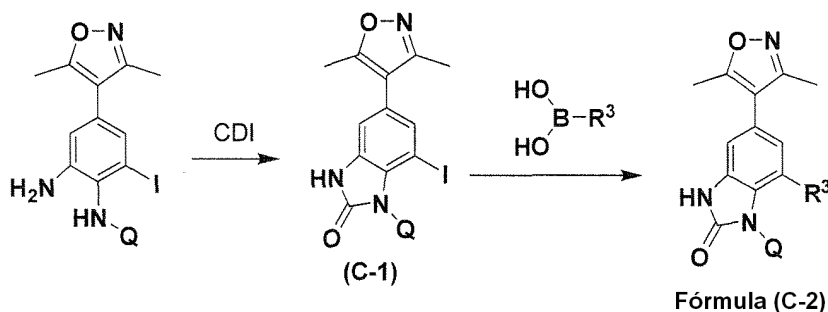
50

55

Otro método a modo de ejemplo de preparación de compuestos de Fórmula (C-2) se muestra en el Esquema de Reacción n.º 3.

5

Esquema 3



Etapa 1- Preparación de la Fórmula (C-1)

- 10 Se hace reaccionar un reactivo suministrador de carbonilo apropiado con el compuesto de Fórmula (C-1) (siendo H o metilo el sustituyente Q) en un disolvente apropiado, y se deja reaccionar durante un periodo de tiempo tal como 1-5 horas a una temperatura elevada de 80-150 °C. Algunos disolventes apropiados incluyen disolventes orgánicos tales como tetrahidrofurano. Cuando la reacción se completa básicamente, el compuesto de Fórmula (C-1) se aísla por retirada del disolvente al vacío y purificación mediante medios convencionales, tales como recristalización o trituración en una mezcla de disolventes apropiada, tal como hexanos y acetato de etilo.

Etapa 2 - Preparación de la Fórmula (C-2)

- 20 El compuesto de Fórmula (C-2) se puede preparar mediante acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (C-1) en el ácido borónico mostrado anteriormente en presencia de una base. Como se ha mostrado anteriormente, el ácido borónico está sustituido con un grupo fenilo, naftilo, o heteroarilo unido a carbono R³ como se define en la memoria descriptiva para los compuestos de Fórmula (I). Se debería entender que los ésteres de boronato, u otros complejos de boro apropiados (es decir, las sales -BF₃K, etc.) también se pueden usar en lugar del ácido borónico. Algunos catalizadores adecuados pueden incluir catalizadores de paladio, tales como dicloruro de (1,3-bis(2,6-disopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II) (Peppi-iPr). Algunas bases adecuadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicycloundec-7-eno. Algunos disolventes adecuados pueden incluir una combinación de disolventes orgánicos y agua, incluyendo, por ejemplo, 1,4-dioxano, THF, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura elevada de aproximadamente 70 °C a 150 °C, durante aproximadamente 30 segundos a 5 horas.
- 30 Cuando la reacción se completa básicamente, la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente.

- La mezcla de 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 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de disolventes apropiada tal como acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos de Fórmula (C-2). Alternativamente, el compuesto de Fórmula (C-2) se puede purificar mediante otros medios convencionales, tales como cromatografía sobre gel de sílice o recristalización.

- 40 Cuando las reacciones que se describen en el presente documento se completan básicamente, la reacción se puede dejar enfriar a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se puede concentrar y purificar mediante cualquier medio adecuado que incluye, por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice o HPLC preparativa para obtener los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), y (Ib), incluyendo cada uno de los compuestos de los ejemplos proporcionados posteriormente.

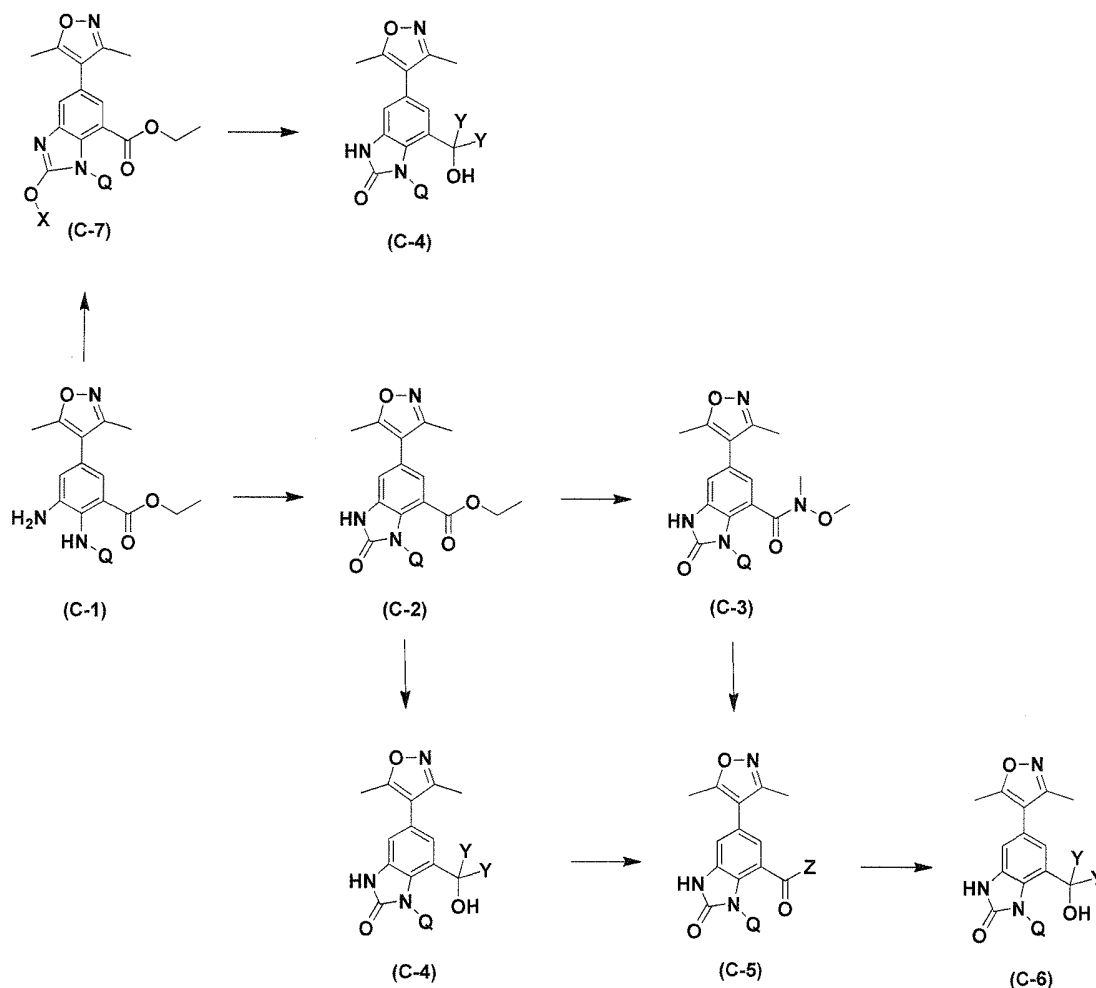
Etapa 3: Preparación de la Fórmula (C1-C5)

- 45 El compuesto de Fórmula (C-4, C-5 y C-6) se puede preparar como sigue a continuación: la reacción de (C-1) con una fuente de carbonilo apropiada como se ha descrito anteriormente proporciona (C-2). A continuación se hace reaccionar (C-2) con reactivos alquil o aril metalados (por ejemplo, pero no limitados a, Li o Mg) en los carbinos (C-4) simétricos, o se convierte en la amida de *Weinreb* (C-3) seguido de reacción con reactivos alquil o aril metalados para proporcionar la cetona (C-5). La cetona (C-5) se puede hacer reaccionar de nuevo con reactivos alquil o aril metalados para proporcionar el carbinol (C-6) asimétrico.
- 50

Alternativamente, los compuestos anteriores se pueden preparar por conversión de (C-1) en el correspondiente 2-alcoxi-benzimidazol (C-7), que a continuación se convierte además en (C-4) incluyendo (C-6) usando los métodos

anteriores.

Esquema 3



5

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones preferentes. Los expertos en la materia deberían entender que las técnicas que se desvelan en los ejemplos que siguen a continuación representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica la invención, y que ese modo se puede considerar que constituyen ciertos modos preferentes para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían entender, en vista de la presente divulgación, que se pueden realizar numerosos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan, y obtener todavía resultados parecidos o similares sin apartarse del ánimo y el alcance de la invención.

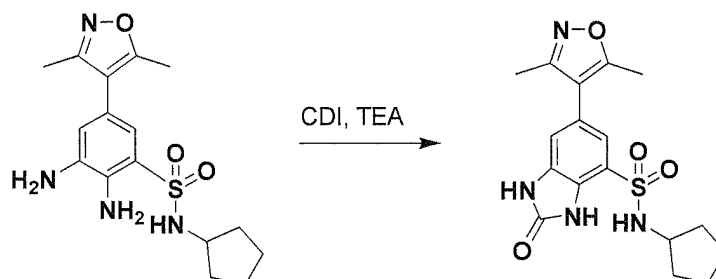
15

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos mostrados a continuación:

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
Hepes	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
NBS	N-bromosuccinimida
Peepsi-iPr (o PEPPSI iPr o PEPPSI™-iPr)	dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II)
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
POCl ₃	cloruro de fosforilo
f _R	factor de retención
tea	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

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



5

Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzenosulfonamida (58 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml). A la solución se añadieron CDI (360 mg, 4 mmol) y TEA (1 ml). La reacción se calentó a 150 °C en microondas durante 10 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (0-100 % de CH₃CN/H₂O) para proporcionar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

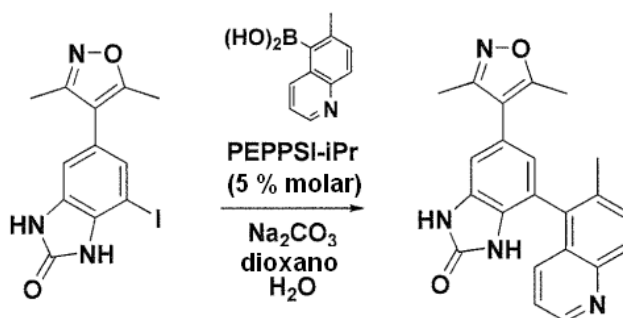
10

C₁₇H₂₀N₄O₄S. 377,0 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 4 H), 1,49-1,31 (m, 4H).

15

Ejemplo 2

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



20

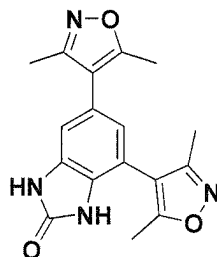
Se trató 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (38,9 mg, 0,11 mmol) con ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (30,9 mg, 0,165 mmol, 1,5 eq.), Na₂CO₃ 2 M (ac.) (1 ml) en presencia de PEPPSI iPr (3,7 mg, 0,0055 mmol, 0,05 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) a 150 °C durante 20 min en un reactor de microondas (Biotage, Optimizer). A la mezcla de reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). Todo se filtró a través de Celite (3 g) y a continuación la fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) y cromatografía sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 3:97~10:90) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

25

30

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona: C₂₂H₁₈N₄O₂. MS. m/z 371,1 (M + 1). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 9,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

35

Ejemplo 3**4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

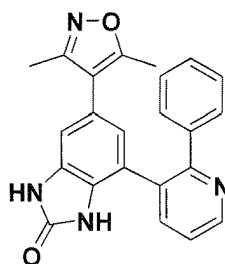
Se sintetizó 4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol y Cs_2CO_3 de una forma similar que 06-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo 2).

10

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, MS. 325,1 (M + 1). RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 7,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 4

15

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

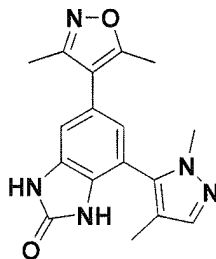
20 Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando ácido 2-fenilpiridin-3-ilborónico y Cs_2CO_3 de una forma similar que 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo 2).

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, MS. 383,1 (M + 1). RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 8,89 (dd, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 5,7$ Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

25

Ejemplo 5**4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

30



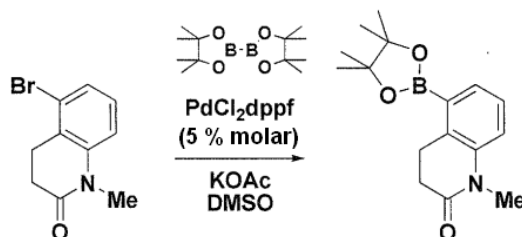
35 Se sintetizó 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y Cs_2CO_3 de una forma similar que 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo 2).

$C_{17}H_{17}N_5O_2$ - MS. 324,1 (M + 1). RMN 1H (MeOH- d_4) δ 7,51 (s, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 6

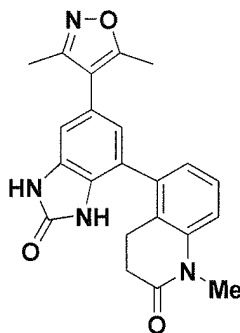
5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Etapa 1: Preparación de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



Se trató 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (171,4 mg, 0,714 mmol) con 4,4,4',4',5,5,5',5'- octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolano) (272,0 mg, 1,071 mmol, 1,5 eq.), KOAc (210,2 mg, 2,142 mmol, 3,0 eq.) en presencia de PdCl₂dppf (26,1 mg, 0,0357 mmol, 0,05 eq.) en DMSO (4 ml) a 100 °C durante 20 min en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). La mezcla se filtró a través de Celite (3 g) y a continuación la fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) y cromatografía sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 3:97~10:90) para dar 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (117,2 mg). $C_{16}H_{22}BNO_3$. MS. m/z 389,1 (M + 1).

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



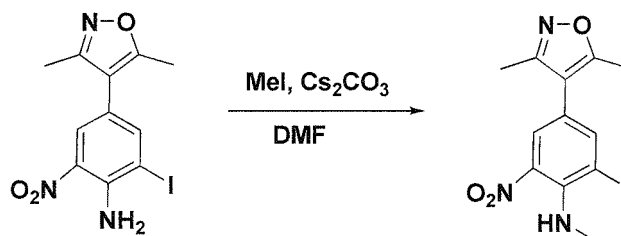
Se sintetizó 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona y Cs₂CO₃ de una forma similar que 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Ejemplo 2).

5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona:

$C_{22}H_{20}N_4O_3$. MS. m/z 389,1 (M + 1). RMN 1H (MeOH- d_4) δ 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,88 - 2,64 (m, 2H), 2,64 - 2,46 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

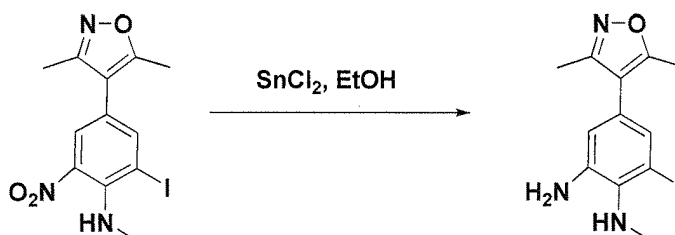
Ejemplo 7

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

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

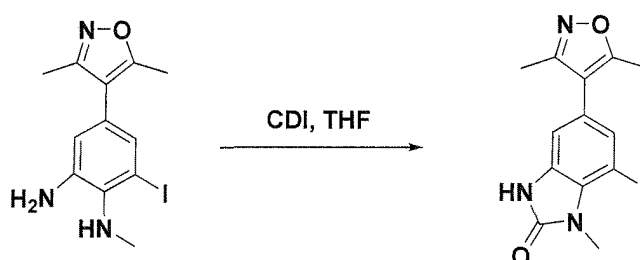
10 En un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (1000 mg, 2,78 mmol, 1 eq.) Se añade DMF (15 ml, 0,2 M) antes de añadir carbonato de cesio (1,4 g, 4,17 mmol, 1,5 eq.) y yodometano (260 μ l, 4,17 mmol, 1,5 eq.). Después de una hora, la reacción se interrumpió con agua y la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para formar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina (615 mg, 60 %).

15 LCMS (m/z + 1) 373,85. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 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, 3 H), 2,26 (d, J = 14,2 Hz, 3H).

20 Etapa 2: Preparación de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2-diamina

25 En un vial de microondas que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina (610 mg, 1,64 mmol, 1 eq.) se añaden EtOH (12 ml, 0,25 M) y cloruro de estaño (II) (622 mg, 3,28 mmol, 2 eq.). La reacción se calentó durante 30 min a 110 °C. A continuación, la reacción se agitó en una solución 2 N de NaOH durante 20 minutos antes de repartirse entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para formar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2-diamina.

30 LCMS (m/z + 1) 344,02.

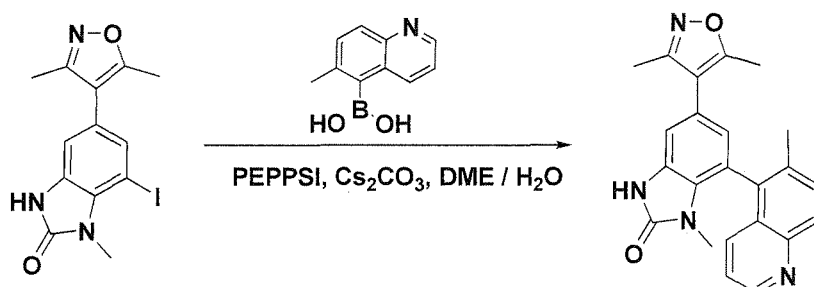
Etapa 3: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

35 En un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2-diamina (299 mg, 0,87 mmol, 1 eq.) se añade THF (8 ml, 0,1 M) y CDI (282 mg, 1,74 mmol, 2 eq.). La reacción se calentó durante 2 h a 120 °C. A continuación, la reacción se concentró al vacío y el sólido se trituró con dietil éter antes de secarse con aire para formar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color

amarillo claro.

LCMS (m/z + 1) 370,00.

5 Etapa 4: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



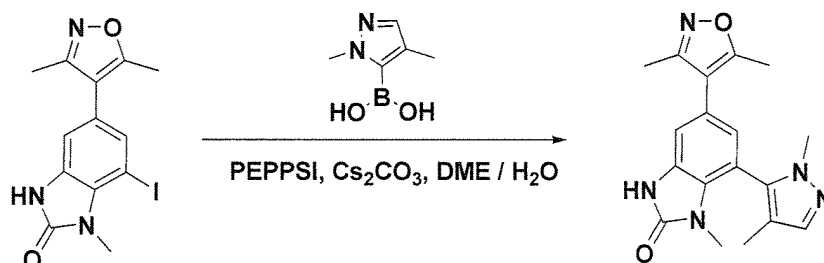
10 A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 3,5 -6-metilquinolin-5-ilborónico (51 mg, 0,27 mmol, 2,5 eq.), Cs₂CO₃ (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 2 h, la reacción se completó. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa para formar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

15 LCMS (m/z + 1) 385,23. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

20

Ejemplo 8

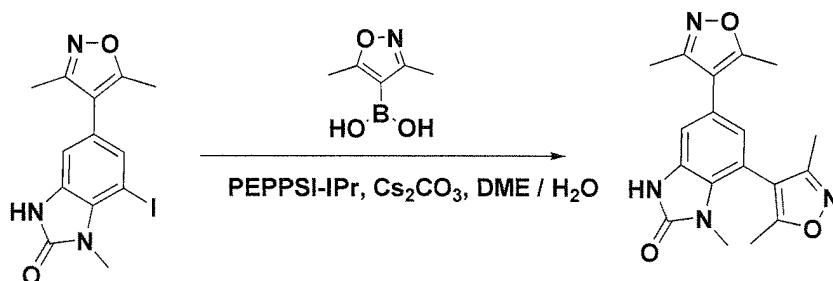
7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



25

30 A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico (72 mg, 0,32 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.) y catalizador PEPPSI™-iPr (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 1 h, la reacción se completó. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa para formar 7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

35 LCMS (m/z + 1) 338,19. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), ,90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 7H), 1,95 (s, 3H).

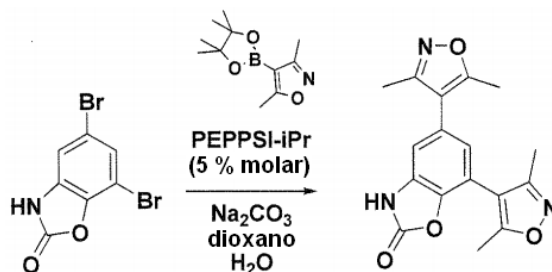
Ejemplo 9**7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (72 mg, 0,32 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.) y PEPPSI™-IPr catalizador (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 1 h, la reacción se completó. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa para formar 7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

10

15 LCMS (m/z + 1) 339,15. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H) 3,11 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 6H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 10**20 5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

25

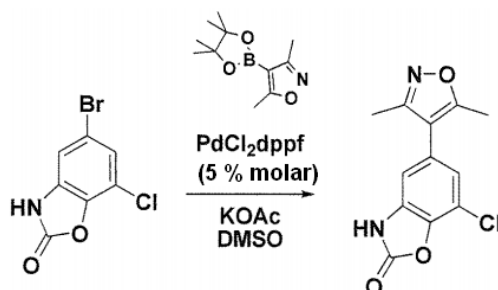
Se trató 5,7-dibromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100,0 mg, 0,341 mmol) con 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (304,7 mg, 1,366 mmol, 4,0 eq.), Na₂CO₃ 2 M (ac.) (1 ml) en presencia de PEPPSI-IPr (11,6 mg, 0,017 mmol, 0,05 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) a 150 °C durante 10 min en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). La mezcla se filtró a través de Celite (3 g) y a continuación la fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 3:97-10:90) para dar 5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

30

35 C₁₇H₁₅N₃O₄. MS. m/z 326,0 (M + 1). RMN ¹H (MeOH-d₄) δ 7,08 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,433 (s, 3H), 2,430 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

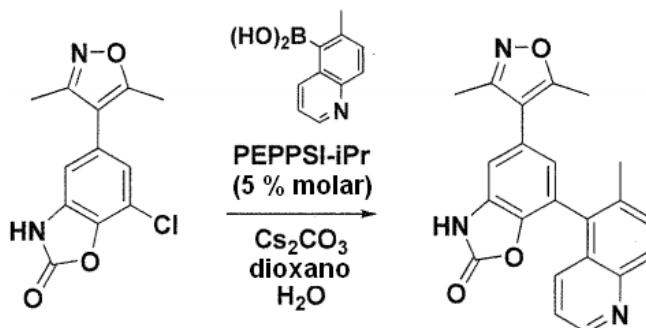
Ejemplo 11

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

5 Etapa 1:

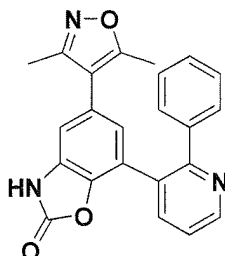
10 Se trató 5-bromo-7-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100,0 mg, 0,4025 mmol) con 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5- tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (89,8 mg, 0,4025 mmol, 1,0 eq.), DBU (183,8 mg, 1,2075 mmol, 3,0 eq.) en
 presencia de PdCl₂dppf (14,7 mg, 0,02015 mmol, 0,05 eq.) en DMSO (3 ml) y agua (1 ml) a 120 °C durante 1 h en
 un baño de aceite. A la mezcla de reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). La mezcla se filtró a través
 de Celite (3 g) y a continuación la fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución salina
 15 saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El
 producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido
 trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) y cromatografía en columna sobre gel de sílice
 (hexano:EtOAc = 1:1) para dar 7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

20 C₁₂H₉ClN₂O₃. MS. m/z 265,0 (M-I), 267,0 (M + 1).

20 Etapa 2:

25 Se trató 7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (20,8 mg, 0,0786 mmol) con ácido 6-
 metilquinolin-5-ilborónico (44,1 mg, 0,2358 mmol, 3,0 eq.), Cs₂CO₃ (153,7 mg, 0,4716 mmol, 6,0 eq.) en presencia
 de PEPPSI iPr (2,9 mg, 0,00393 mmol, 0,05 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) a 150 °C durante 1 h en un
 reactor de microondas. A la mezcla de reacción se añadieron agua (30 ml) y EtOAc (70 ml). La mezcla se filtró a
 través de Celite (3 g) y a continuación la fase orgánica se separó del filtrado. La fase orgánica se lavó con solución
 30 salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en
 bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido
 trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-
 il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona.

35 C₂₂H₁₇N₃O₃. MS. m/z 372,1 (M + 1). RMN ¹H (MeOH-*d*₄) δ 9,16 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d,
J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* =
 1,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 12**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(2-fenilpiridin-3-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

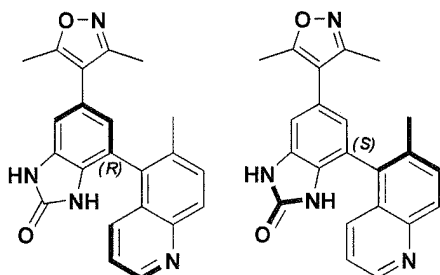
5

El compuesto del título se sintetizó usando ácido 2-fenilpiridin-3-ilborónico de una forma similar que 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (Ejemplo 11).

10 $C_{23}H_{17}N_3O_3$. MS. 384,1 (M + 1). RMN 1H (MeOH- d_4) δ 8,02 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Hz, 1H), 6,67 - 6,55 (m, 5H), 6,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 13 y

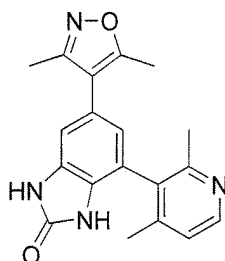
15

Ejemplo 14**(R)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y**20 **(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25 Se obtuvieron (R)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona se obtuvieron por resolución del racemato (Ejemplo 2) mediante cromatografía de fluido supercrítico sobre una columna quiral (25 % de MeOH con 0,1 % v/v de TFA en una columna SFC Chiralpak Ad-H).

30 Compuesto de primera elución: (R)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. $C_{22}H_{18}N_4O_2$. 371,1 (M + 1). Tiempo de retención de SFC 3,525 min (Chiralpak Ad-H 250 mm x 10 mm, 16 ml/min, tiempo de proceso de 10 minutos, horno de columna a 40 °C, limitador de contrapresión de 10 MPa). Los espectros de RMN 1H son idénticos al compuesto racémico.

35 Compuesto de segunda elución: (S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. $C_{22}H_{18}N_4O_2$. 371,1 (M + 1). Tiempo de retención de SFC 4,992 min (Chiralpak Ad-H 250 mm x 10 mm, 16 ml/min, tiempo de proceso de 10 minutos, horno de columna a 40 °C, limitador de contrapresión de 10 MPa). Los espectros de RMN 1H son idénticos al compuesto racémico.

Ejemplo 15**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

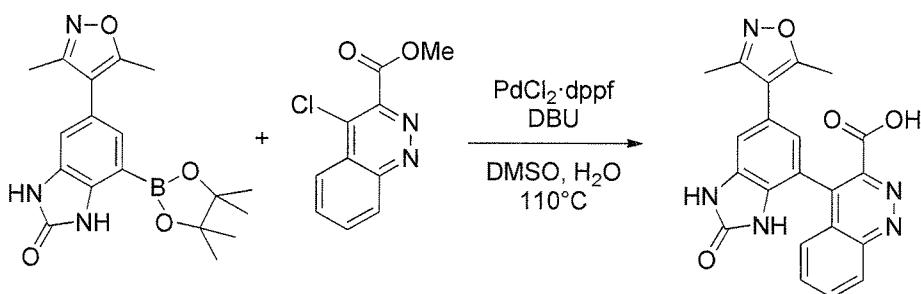
5

Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando ácido 2,4-dimetilpiridin-3-ilborónico y Cs_2CO_3 de una forma similar que en el Ejemplo 11.

- 10 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. MS. m/z 335,1 (M + 1). RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 8,65 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 16

- 15 **Ácido 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)cinolina-3-carboxílico**



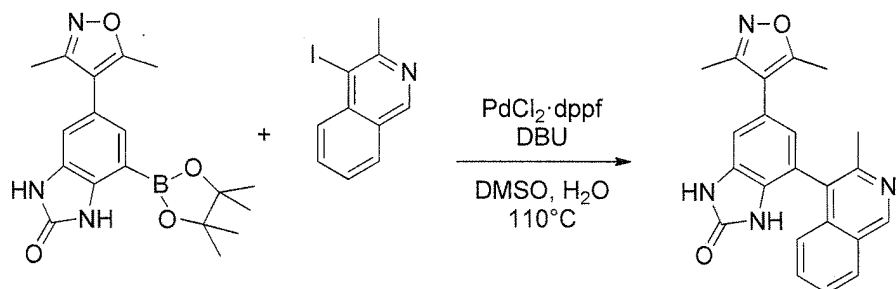
- 20 Se trataron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100,0, 0,282 mmol) y 5-bromo-8-cloro-6-metilquinolina (94,0 mg, 0,422 mmol) con $\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20,6 mg, 0,028 mmol) en presencia de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU, 300,0 mg, 1,971 mmol, 7,0 eq.) en DMSO (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 min en un baño de aceite. La mezcla de reacción se inyectó en HPLC preparativa Gilson para dar ácido 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)cinolina-3-carboxílico.

25

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$. MS. m/z 402,0 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 17

30

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilisquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

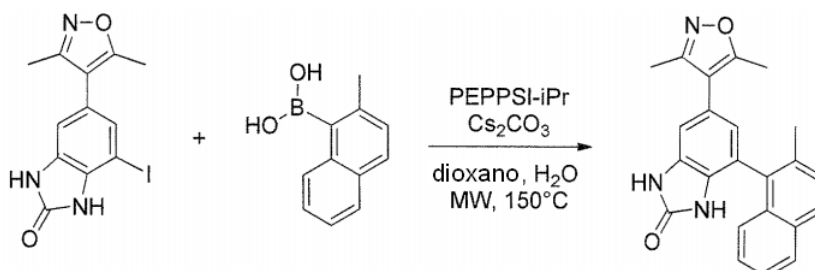
- 35 Sintetizada de una forma similar que la del Ejemplo 16.

$C_{22}H_{18}N_4O_2$. MS. m/z 371,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,64 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 18

5

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilnaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



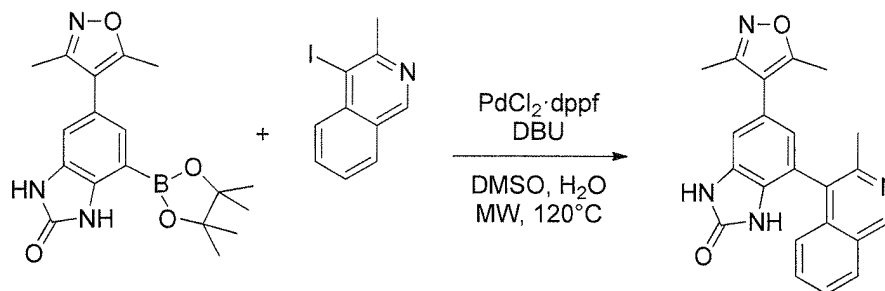
10 En un Vial de Proceso de Smith de 2-5 ml, se colocaron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100,0 mg 0,282 mmol), ácido (2-metilnaftalen-1-il)borónico (176,0 mg, 0,946 mmol, 3,36 eq.), PEPPSI-iPr (19,2 mg, 0,028 mmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (337,0 mg, 1,126 mmol, 4 eq.). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 150 °C durante 75 min usando un reactor de microondas (Biotage Optimizer). Después de un procesamiento acuoso, el producto en bruto se purificó por
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc 20:80) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilnaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

$C_{23}H_{19}N_3O_2$. MS. m/z 370,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

20

Ejemplo 19

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

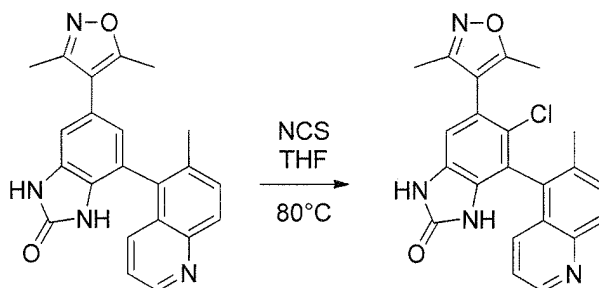


GS-645164

25

El compuesto del título se sintetizó de una forma similar que la del Ejemplo 17.

$C_{23}H_{17}FN_4O_2$. MS. m/z 421,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,83 - 7,74 (m, 1H),
30 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 7,23 - 6,87 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 20**Preparación de 4-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

En un Vial de Proceso de Smith de 0,5-2 ml, se disolvieron el compuesto intermedio (25,0 mg, 0,067 mmol) y NCS (36,3 mg, 0,135 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se inyectó directamente en HPLC preparativa Gilson (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) para dar el producto deseado.

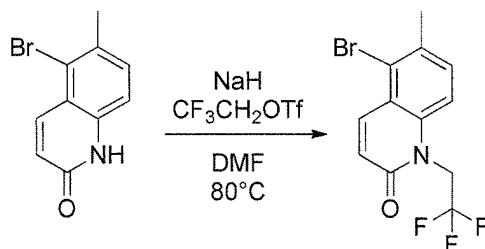
10

$C_{19}H_{18}N_4O_2$. MS. m/z 405,1 (M + 1), 407,1 (M+2+1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,25 - 9,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 - 8,40 (m, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,40 (s, 3/2H), 2,39 (s, 3/2H), 2,38 (s, 3/2H), 2,34 (s, 3/2H), 2,21 (s, 3/2H), 2,19 (s, 3/2H).

15

Ejemplo 21**5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinolin-2(1H)-ona**

20

Etapa 1:

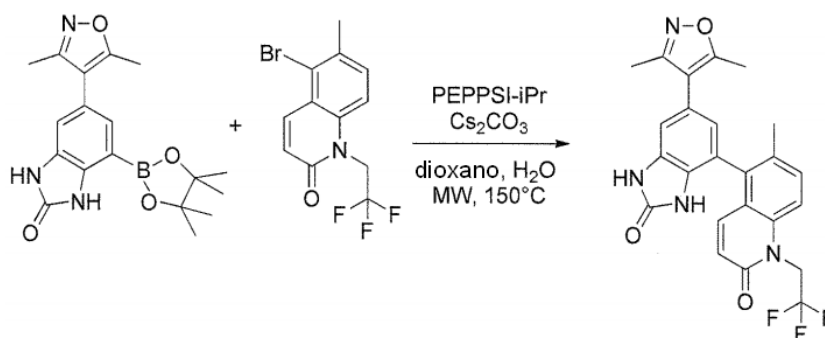
25

Se suspendió 5-bromo-6-metilquinolin-2(1H)-ona (103,5 mg, 0,435 mmol) en DMF (3 ml). A la suspensión, se añadió NaH (17,4 mg al 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación, se añadió CF_3CH_2OTf (201,8 mg, 0,869 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. La purificación por PHPLC Gilson dio 5-bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinolin-2(1H)-ona.

30

RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,77 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

35

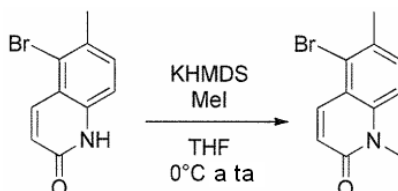
Etapa 2:

- 5 En un Vial de Proceso de Smith de 2-5 ml, se colocaron el éster de pinacol del ácido borónico (29,0 mg 0,82 mmol), el bromuro (26,1 mg, 0,082 mmol, 1 eq.), PEPPSI-iPr (2,8 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq.) y Cs₂CO₃ (53,2 mg, 0,163 mmol, 2 eq.). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano y agua en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 150 °C durante 20 min usando un reactor de microondas (Biotage Optimizer). A la mezcla se añadieron EtOAc (70 ml) y agua (30 ml). Todo se filtró a través de Celite (3 g) y el filtrado se lavó con solución salina saturada (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto tenido se purificó por HPLC preparativa Gilson para dar el producto deseado (23,0 mg, 60 %).

15 C₂₄H₁₉F₃N₄O₃. MS. m/z 469,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,26 (c, J = 13,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

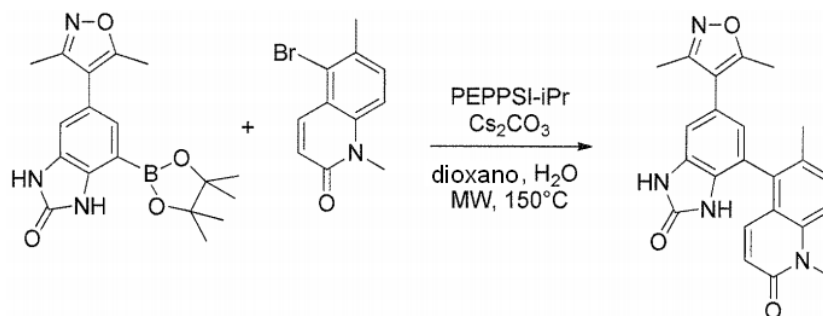
Ejemplo 22

20 **5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,6-dimetilquinolin-2(1H)-ona**

Etapa 1:

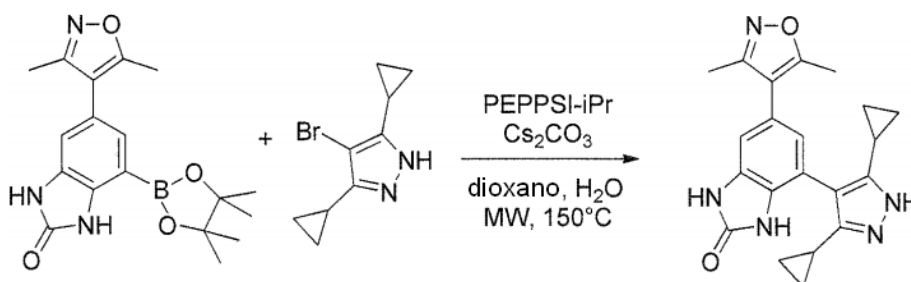
- 25 Se trató 5-bromo-6-metilquinolin-2(1H)-ona (500,0 mg, 2,1 mmol) en THF (10 ml) con KHMDS (2,31 ml, 2,31 mmol, 1,1 eq.) a 0 °C durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió Mel (0,26 ml 596,2 mg, 4,2 mmol, 2 eq.). Se añadió a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche a la misma temperatura para formar un precipitado. El precipitado se retiró por filtración usando un filtro de vidrio. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc 50:50 a 0:100) para dar 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,6-dimetilquinolin-2(1H)-ona en forma de cristales incoloros.

C₁₁H₁₀BrNO. MS. m/z 469,1 (M + 1).

Etapa 2:

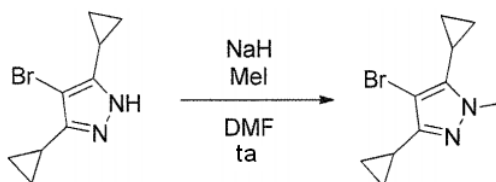
- 5 Se sintetizó 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,6-dimetilquinolin-2(1H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 21.

$C_{23}H_{20}N_4O_3$. MS. m/z 401,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 23**4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

El compuesto del Ejemplo 23 se sintetizó de una forma similar que la del Ejemplo 22.

20 $C_{21}H_{21}N_5O_2$. MS. m/z 376,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,00-0,90 (m, 4H), 0,87-0,78 (m, 4H).

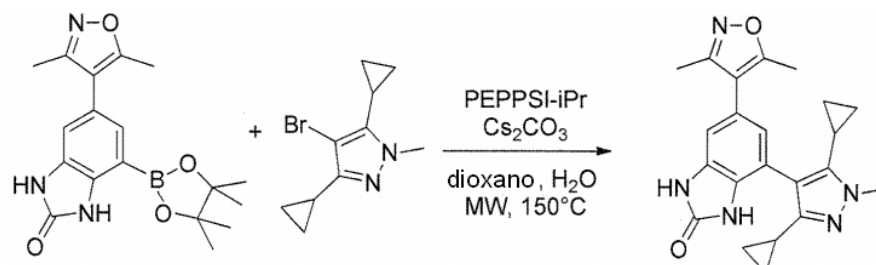
Ejemplo 24**4-(3,5-diciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**Etapa 1:

30 Se disolvió 4-bromo-3,5-diciclopropil-1-metil-1H-pirazol (50,0 mg, 0,22 mmol) en DMF (3 ml). A la solución, se añadió NaH (17,6 mg al 60 % en aceite mineral, 0,44 mmol, 2 eq.) a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación, se añadió MeI (62,5 mg, 0,44 mmol, 2 eq.) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc 87:13 a 70:30) dio 4-bromo-3,5-diciclopropil-1-metil-1H-pirazol (51,8 mg,

97,6 %).

$C_{10}H_{13}BrN_2$. MS. m/z 241,0 (M - 1 + 1), 243,0 (M + 1 + 1).

5 Etapa 2:



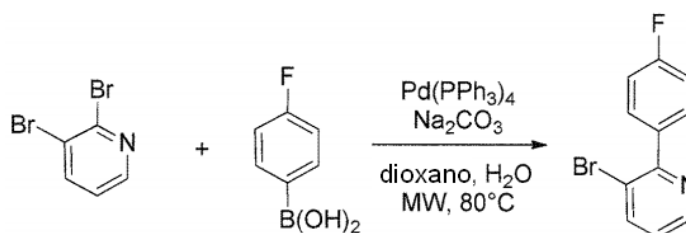
10 Se sintetizó 4-(3,5-diciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 21.

$C_{23}H_{20}N_4O_3$. MS. m/z 390,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 6,98 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,00-0,60 (m, 6H), 0,38-0,28 (m, 2H).

15 **Ejemplo 25**

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20 Etapa 1:

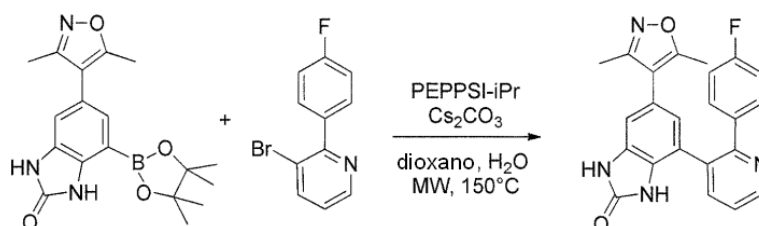


25 En un Vial de Proceso de Smith de 2-5 ml, se colocaron 2,3-dibromopiridina (300,0 mg, 1,266 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (177,2 mg, 1,266 mmol, 1 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (73,2 mg, 0,063 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (3 ml) y Na_2CO_3 2 M (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C durante 10 min usando un reactor de microondas. A la mezcla se añadieron EtOAc (70 ml) y agua (30 ml). Todo se filtró a través de Celite (3 g) y el filtrado se lavó con solución salina saturada (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material en bruto tenido se purificó por HPLC preparativa Gilson para dar 3-bromo-2-(4-fluorofenil)piridina.

30

$C_{17}H_{7}BrFN$. MS. m/z 241,0 (M - 1 + 1), 243,0 (M + 1 + 1).

Etapa 2:



35

Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

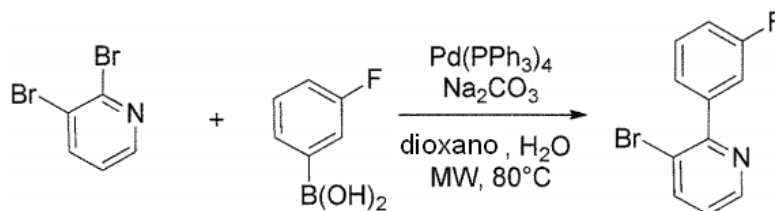
$C_{23}H_{17}FN_4O_2$. MS. m/z 401,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,0, 4,6$ Hz), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,00 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

5 Ejemplo 26

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1:

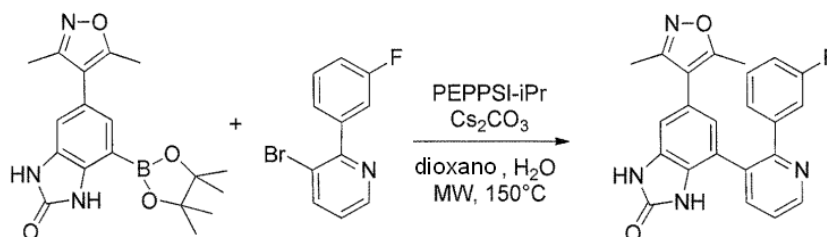
10



Se sintetizó 3-Bromo-2-(3-fluorofenil)piridina de una forma similar que 3-bromo-2-(4-fluorofenil)piridina. $C_{11}H_7BrFN$. MS. m/z 241,0 (M - 1 + 1), 243,0 (M + 1 + 1).

15

Etapa 2:



Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

20

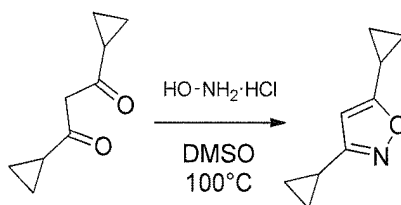
$C_{23}H_{17}FN_4O_2$. MS. m/z 401,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,70 (dd, 1H, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 7,98 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

25 Ejemplo 27

4-(3,5-diciclopropilisoxazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1:

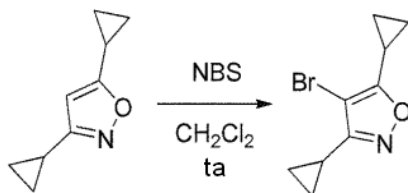
30



Se calentaron 1,3-diciclopropilpropano-1,3-diona (300,0 mg, 1,971 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (162,0 mg, 2,365 mmol, 2 eq.) a 100 °C en DMSO (1 ml) en un baño de aceite. Después de se completara la reacción, la mezcla de reacción se inyectó directamente en HPLC preparativa Gilead para dar 4-bromo-3,5-diciclopropilisoxazol.

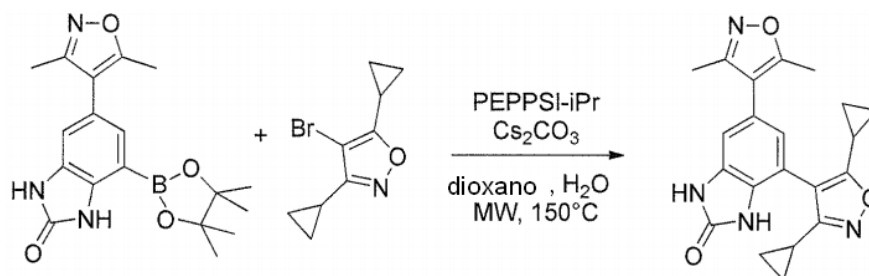
35

$C_9H_{11}ON$. MS. m/z 228,0 (M - 1 + 1), 230,0 (M + 1 + 1).

Etapa 2:

5 Se trató 3,5-diciclopropilisoxazol (70,0 mg, 0,469 mmol) con NBS (167,0 mg, 0,938 mmol, eq.) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cargó directamente sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano EtOAc 87:13) para dar 4-bromo-3,5-diciclopropilisoxazol.

10 C₉H₁₀BrON. MS. m/z 228,0 (M - 1 + 1), 230,0 (M + 1 + 1).

Etapa 3:

15

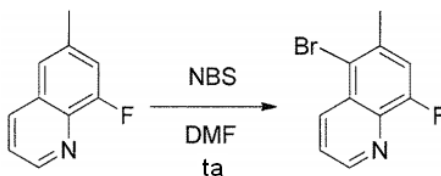
Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

C₂₁H₂₀N₄O₃. MS. m/z 377,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,05 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (quin, 1H, *J* = 6,4 Hz), 1,60 (quin, 1H, *J* = 6,4 Hz), 1,01 (d, 4H, *J* = 6,4 Hz), 0,91 (d, 4H, *J* = 6,4 Hz).

20

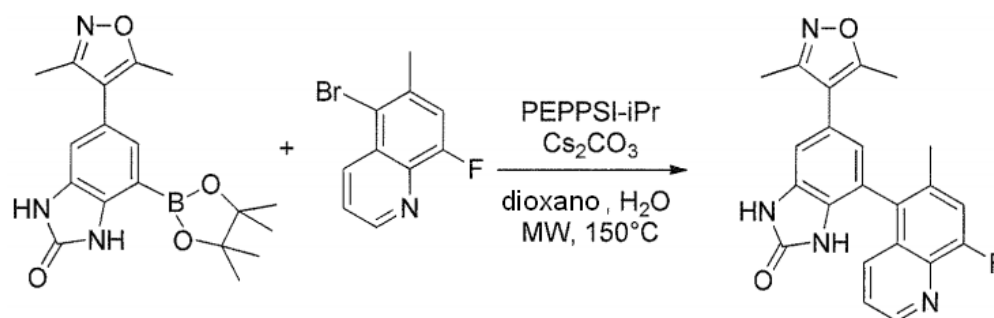
Ejemplo 28**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(8-fluoro-6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

Etapa 1:

30 Se trató 3,5-diciclopropilisoxazol (70,0 mg, 0,469 mmol) con NBS (167,0 mg, 0,938 mmol, 2 eq.) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cargó directamente sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano EtOAc 87:13) para dar 5-bromo-8-fluoro-6-metilquinolina (68,7 mg, 64,2 %).

35 C₉H₁₀BrON. MS. m/z 239,9 (M - 1 + 1), 241,9 (M + 1 + 1).

Etapa 2:

5 Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

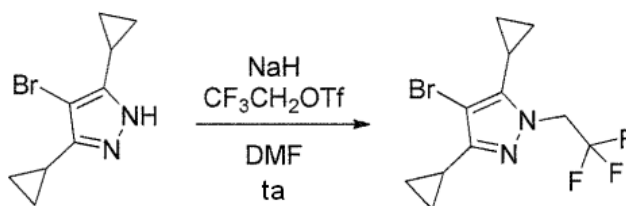
$C_{22}H_{17}FN_4O_2$. MS. m/z 398,1 ($M + 1$). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,93 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

10

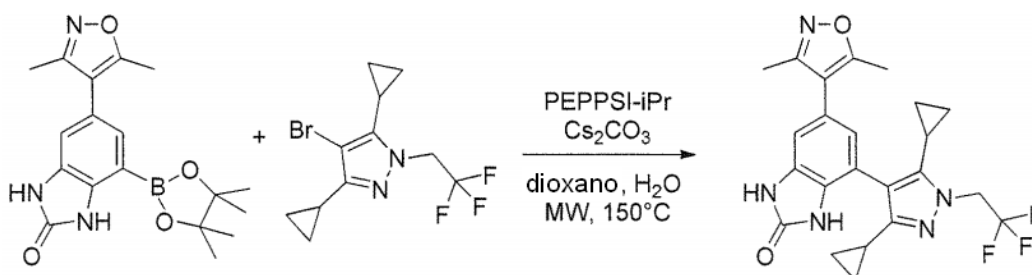
Ejemplo 29

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

15

Etapa 1:

20 Se sintetizó 4-bromo-3,5-diciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol de una forma similar que 5-bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)quinolin-2(1H)-ona. $C_{11}H_{12}BrF_3N_2$. MS. m/z 309,0 ($M - 1 + 1$), 311,0 ($M + 1 + 1$).

Etapa 2:

25

Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$. MS. m/z 458,1 ($M + 1$). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,00 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 4,95 (c, 2H, $J = 9,6$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,94-0,68 (m, 6H), 0,42-0,32 (m, 2H).

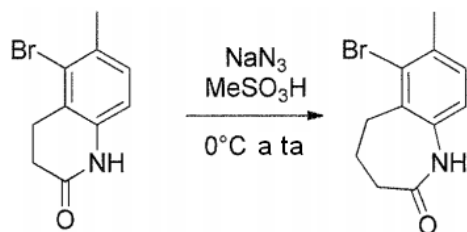
30

Ejemplo 30

6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-7-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

5

Etapa 1:

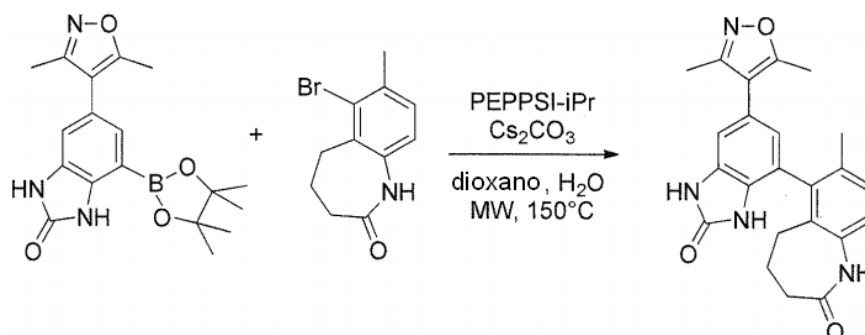


10 Se trató 5-bromo-6-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (477,7 mg, 1,998 mmol) con NaN_3 (194,8 mg, 0,938 mmol, 1,5 eq.) en MeSO_3H (3 g) a 0°C a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se recrystalizó en EtOAc (10 ml) para dar 6-bromo-7-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona.

15

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrON}$. MS. m/z 254,0 ($M - 1 + 1$), 256,0 ($M + 1 + 1$).

Etapa 2:



20

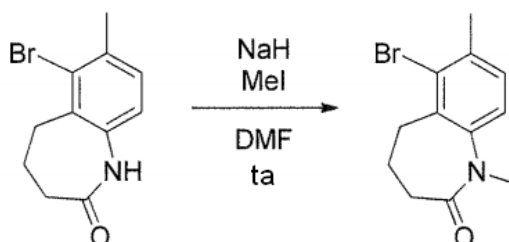
Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

25 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. MS. m/z 403,1 ($M + 1$). RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,93 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 2,60-2,22 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 3H).

Ejemplo 31

30 6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-7-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

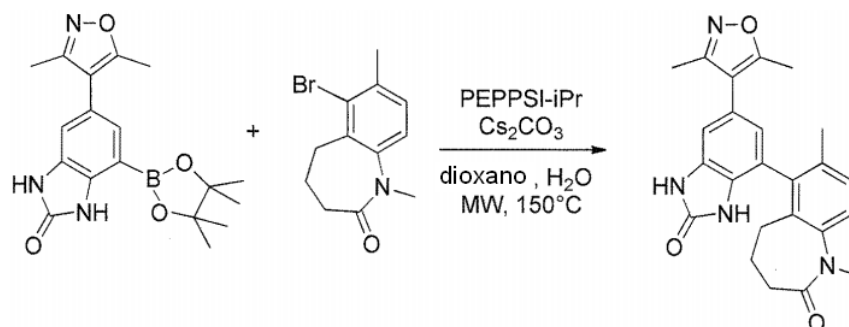
Etapa 1:



6-Bromo-7-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (100,0 mg, 1,998 mmol) se trató con NaH (18,9 mg, 0,472 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) a 0 °C a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le añadió Mel (111,7 mg, 0,787 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc 87:13 a 50:50) para dar 6-bromo-1,7-dimetil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (88,5 mg, 83,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,32 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40-1,90 (ancho, 6H).

Etapa 2:



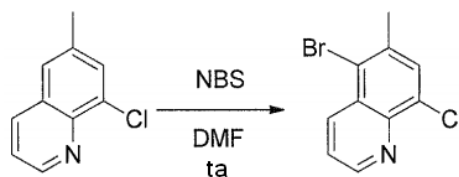
Esta transformación se llevó a cabo de una forma similar que la del Ejemplo 21.

C₂₄H₂₄N₄O₃. MS. m/z 417,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,34 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 6,73 (ancho, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,60-2,20 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 32

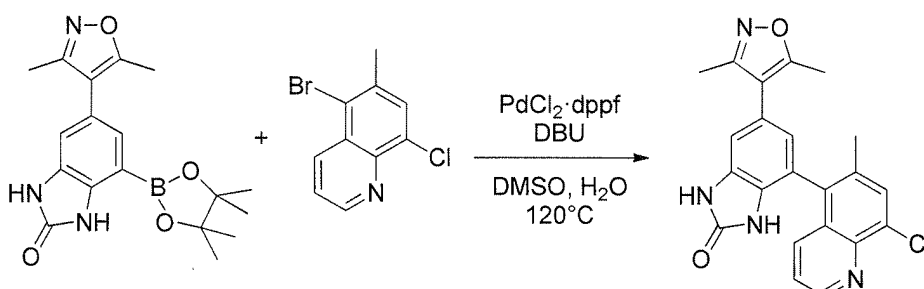
4-(8-cloro-6-metilquinolin-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1:



5-Bromo-8-cloro-6-metilquinolina se sintetizó en a similar fashion, usando 5-bromo-8-fluoro-6-metilquinolina. C₁₀H₈ClN. MS. m/z 258,0 (M - 1 + 1), 256,1 (M + 1 + 1), 260,0 (M + 1 + 2).

Etapa 2:



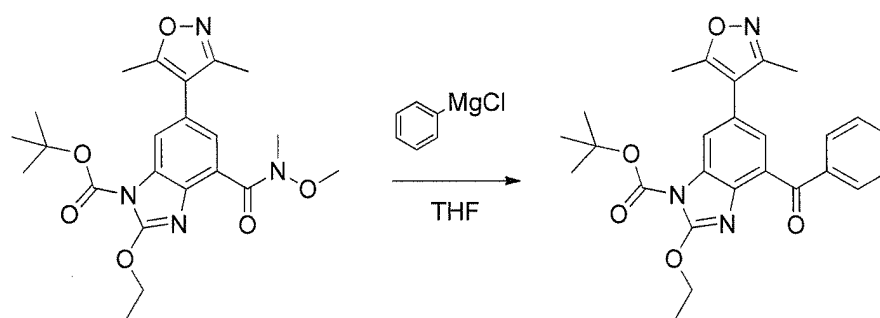
Una mezcla de 6-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100,0, 0,282 mmol) y 5-bromo-8-cloro-6-metilquinolina (72,2 mg, 0,282 mmol) se trató con PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (20,9 mg, 0,028 mmol) en presencia de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU, 204,0 mg, 1,34 mmol, 4,76 eq.) en DMSO (0,2 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se diluyó con THF (3 ml) y se purificó por HPLC preparativa Gilson para dar 4-(8-cloro-6-metilquinolin-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

C₂₂H₁₇ClN₄O₂. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,97 (d, 1H, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 9,6, 1,6 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 9,6, 4,8 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 33

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((7-fluoroquinolin-2-il)(hidroxi)(fenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

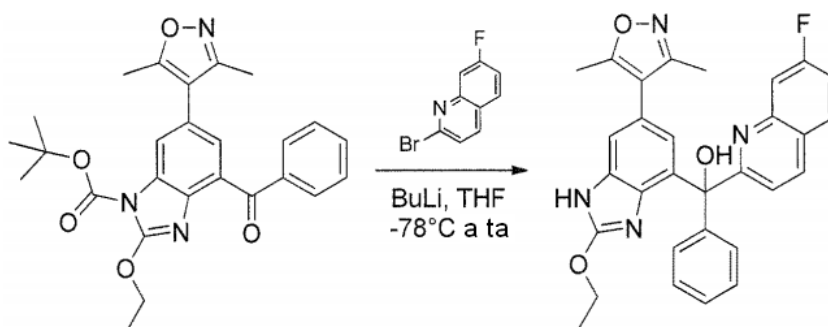
Etapa 1:



Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en THF (3 ml). A la solución se añadió una solución de cloruro de fenilmagnesio (2 M en THF, 0,508 mmol, 0,254 mmol) a -78 °C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 17 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

C₂₆H₂₇N₃O₅, MS. m/z 462,2 (M + 1).

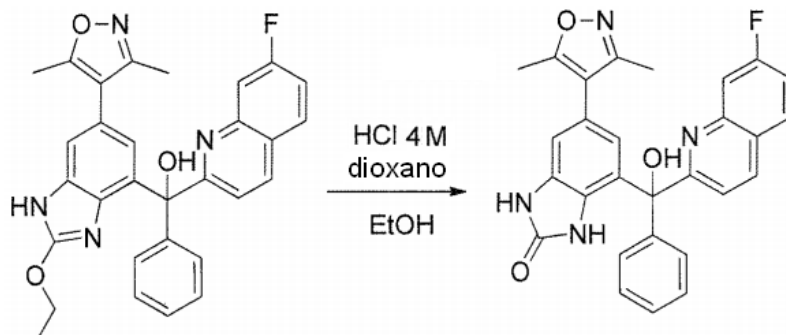
Etapa 2:



A una solución de 7-fluoro-2-bromoquinolina (54,1 mg) en THF (2 ml) se añadió BuLi (1,6 M, 0,25 ml) a -78 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de fenil cetona (60,0 mg) en THF (1 ml) a -78 °C. La reacción se dejó calentar inmediatamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trató con TFA para escindir el grupo Boc. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

$C_{26}H_{27}N_3O_5$. MS. m/z 509,2 (M + 1).

Etapas 3:



5

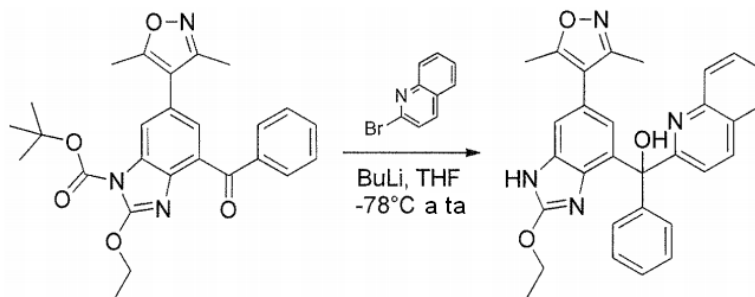
Se disolvió 4-benzoyl-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (18,0 mg) en EtOH (2 ml) y HCl 4 M/dioxano (2 ml). La solución se calentó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoyl-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

$C_{28}H_{21}FN_4O_3$. MS. m/z 481,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (l, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 9,2, 5,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

15

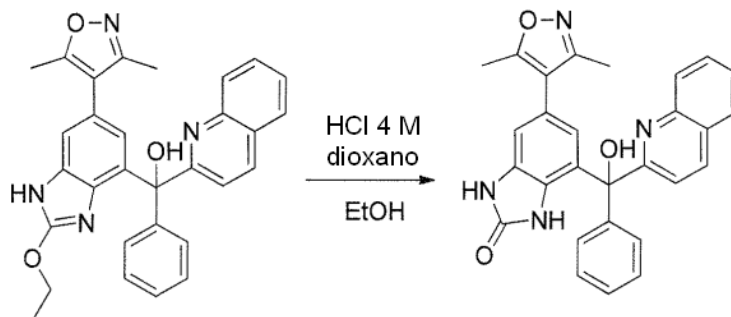
Ejemplo 34

20 **6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(fenil)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**



Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(quinolin-2-il)metanol de una forma similar que 4-benzoyl-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. $C_{30}H_{23}N_4O_3$. MS. m/z 491,2 (M + 1).

25

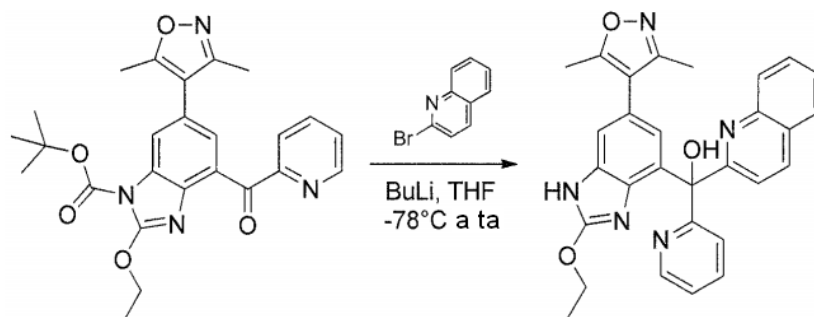


Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(fenil)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 33.

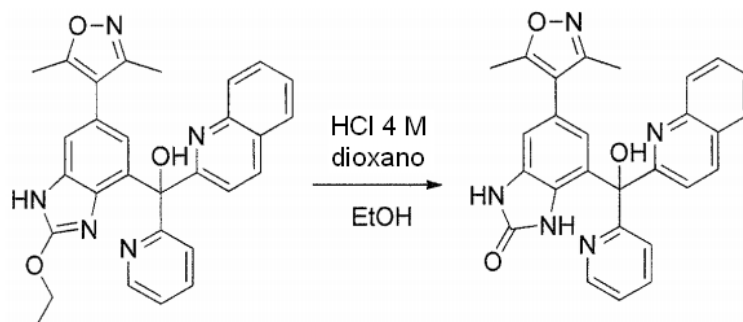
$C_{28}H_{22}N_4O_3$. MS. m/z 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 35

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



Se sintetizó (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(quinolin-2-il)metanol de una forma similar que 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.



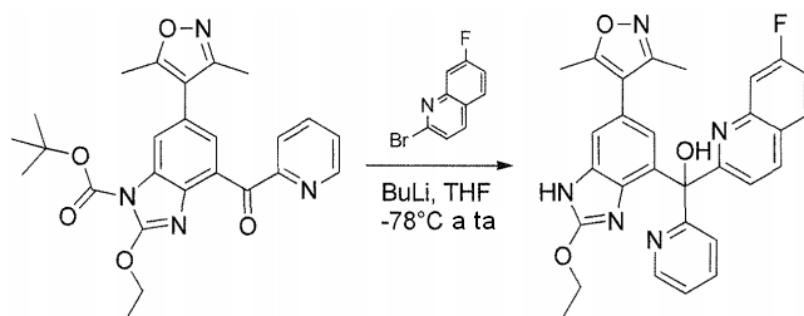
Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 33.

$C_{28}H_{22}N_4O_3$. MS. m/z 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (dd, $J = 6,6, 1,0$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,47 (td, $J = 8,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 3H), 8,00 - 7,83 (m, 3H), 7,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 36

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((7-fluoroquinolin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1:

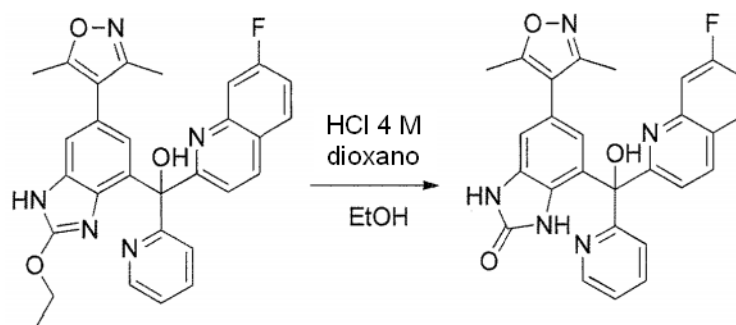


Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(7-fluoroquinolin-2-il)(piridin-2-il)metanol de una forma similar que 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

$C_{29}H_{24}FN_5O_3$. MS. m/z 510,2 (M + 1).

5

Etapas 2:



10 Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((7-fluoroquinolin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 33.

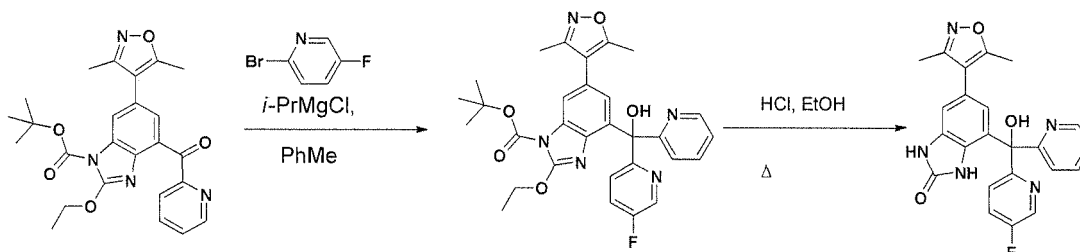
$C_{27}H_{20}FN_5O_3$. MS. m/z 482,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,52 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 9,2, 5,3$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

15

Ejemplo 37

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20



A cloruro de isopropilmagnesio (1,32 ml, 2,64 mmol, 2 M en THF) en tolueno (4 ml) se añadió 2-bromo-5-fluoropiridina (388 mg, 2,05 mmol) en tolueno (1 ml). Después de 3,5 horas la solución de Grignard (1 ml, 0,65 mmol) se añadió a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxipicolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,13 mmol) en una mezcla 1:1 de tolueno/2-metil-THF(6 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 20 °C. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con $NH_4Cl_{(ac.)}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo resultante (100 mg) se sometió a desprotección directamente.

25

30

A 100 mg de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (100 mg) en etanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,2 ml, 0,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0,5 horas y a continuación se concentró al vacío. La purificación por HPLC en fase inversa (25-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó la sal de TFA de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

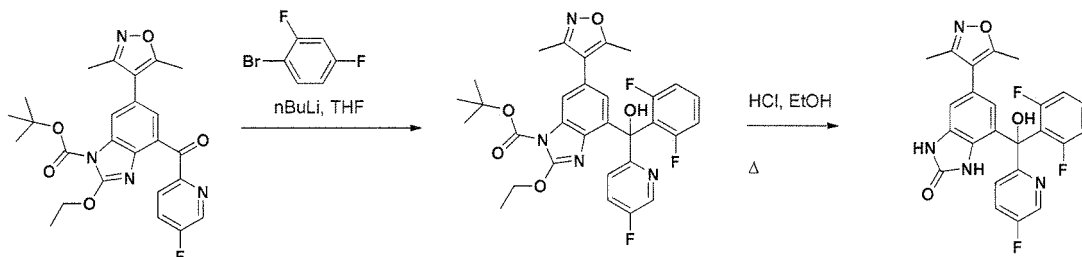
$C_{23}H_{18}FN_5O_3$. 432,1 (M + H). RMN 1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ 10,72 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,6 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -74,7, -130,95.

40

Ejemplo 38

4-((2,6-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5



A 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,02 ml, 0,16 mmol) en THF (0,52 ml) a -78°C se añadió n-butil litio (0,12 ml, 0,18 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol) en THF (1 ml) a la reacción. Después de 60 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. Al residuo en bruto en etanol (3,5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,35 ml, 1,4 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70°C en un reactor de microondas durante 45 minutos. La purificación por HPLC en fase inversa (40-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) dio la sal de trifluoroacetato de 4-((2,6-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

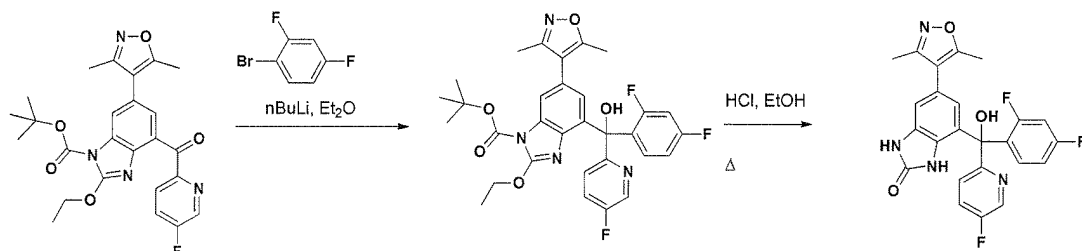
$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. 467,03 (M + H). RMN ^1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -77, -107, -131.

20

Ejemplo 39

4-((2,4-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

25



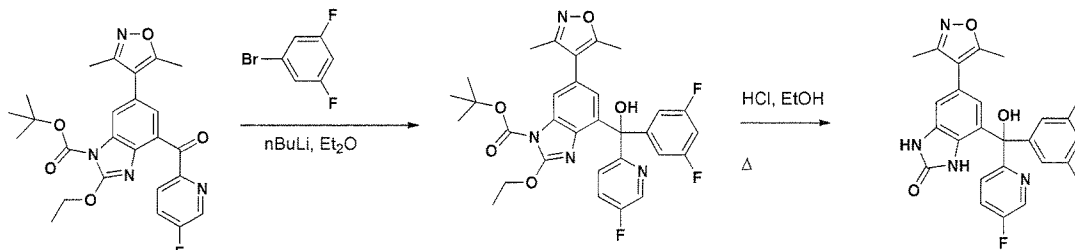
En el siguiente proceso sintético que se describe para el Ejemplo 40, la reacción de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmol) con la especie de organolitio resultante del intercambio metal-halógeno con 1-bromo-2,4-difluorobenceno en dietil éter dio, después de cromatografía sobre gel de sílice, 4-((2,4-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. 467,1 (M + H). RMN ^1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -105, -111, -132.

35

Ejemplo 40**4-((3,5-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

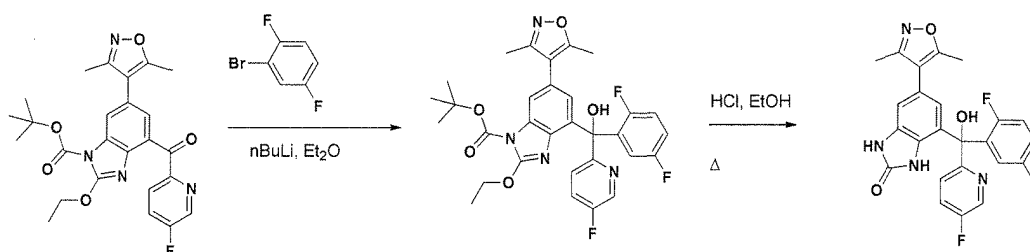


En el siguiente proceso sintético que se describe para el Ejemplo 40, la reacción de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmol) con la especie de organolitio resultante del intercambio metal halógeno de 1-bromo-3,5-difluorobenceno en dietil éter dio, después de la purificación del material final por HPLC en fase inversa (40-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) la sal de trifluoroacetato de 4-((3,5-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

10

15 $C_{24}H_{17}F_3N_4O_3$. 467,1 (M + H). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,73 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -75, -111, -130.

20

Ejemplo 41**4-((2,5-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

En el siguiente proceso sintético que se describe para el Ejemplo 40, la reacción de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmol) con la especie de organolitio resultante del intercambio metal halógeno de 1-bromo-2,5-difluorobenceno en dietil éter dio después de la purificación del material final por HPLC en fase inversa (40-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) la sal de trifluoroacetato de 4-((2,5-difluorofenil)(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

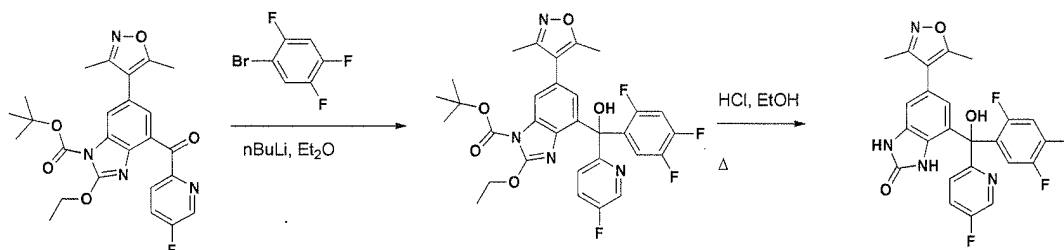
30

35 $C_{24}H_{17}F_3N_4O_3$. 466,9 (M + H). RMN 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,74 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,07 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -76, -114, -120, -130.

Ejemplo 42

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(2,4,5-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5



En el siguiente proceso sintético que se describe para el Ejemplo 40, la reacción de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmol) con la especie de organolitio resultante del intercambio metal halógeno de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno en diel éter dio, después de la purificación del material final por HPLC en fase inversa (40-50 % de acetonitrilo/agua con 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ), la sal de trifluoroacetato de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(2,4,5-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

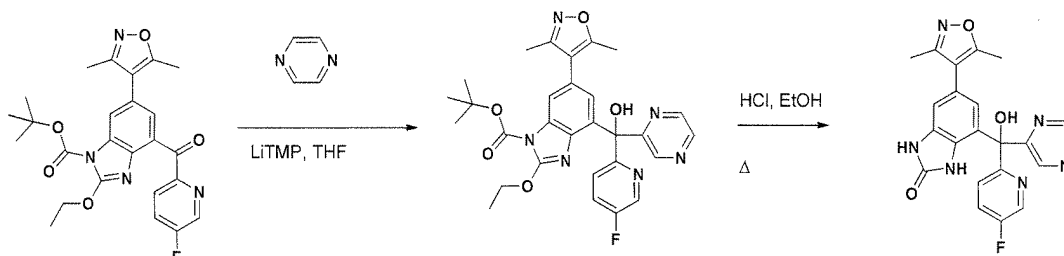
10

15 $C_{24}H_{16}F_4N_4O_3$. 485,12 (M + H). RMN 1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -77, -110, -137, -135, -145.

Ejemplo 43

20

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(pirazin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



25 En el siguiente proceso sintético que se describe para el Ejemplo 40, la reacción de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,13 mmol) con la especie de organolitio resultante de la desprotonación de pirazina con LiTMP en THF (usando el método de la bibliografía que se describe en J. Org. Chem. 1995, 60, 3781-3786.) Después de la desprotección final, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 . La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de hexanos/acetato de etilo) dio 6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(pirazin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

30

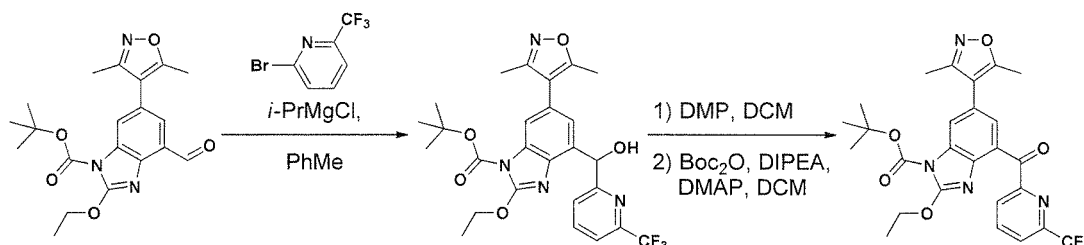
35 $C_{22}H_{17}FN_6O_3$. 433,1 (M + H). RMN 1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo), 8,88 (s, 1H), 8,56-8,44 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -130.

Ejemplo 44

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5

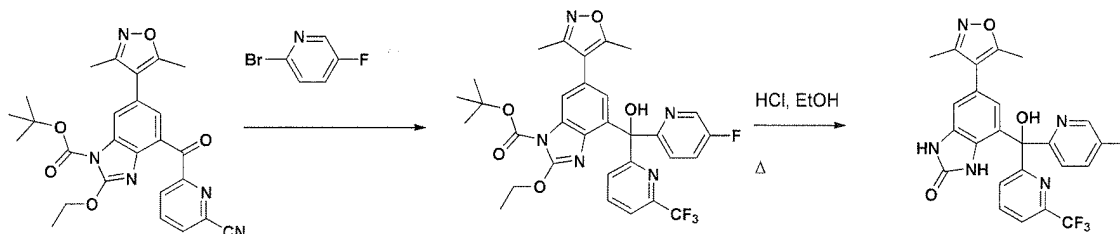
Etapa 1:



- 10 A cloruro de isopropilmagnesio (0,63 ml, 1,26 mmol, 2 M en THF) en tolueno (1,4 ml) se añadió 2-bromo-5-trifluorometil piridina (300 mg, 1,6 mmol) en tolueno (4 ml). Después de 3,5 horas, la solución de Grignard (1,9 ml, 0,8 mmol) se añadió a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno (9 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 20 °C. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El producto resultante sin purificar, 100 mg, se trató para oxidación en 10 ml de DCM con reactivo de peryodinano de Dess-Martin (154,1 mg, 0,34 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), y se secaron sobre Na_2SO_4 . La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(6-(trifluorometil)picolinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 23 %) en forma de un residuo de color ámbar contaminado con aldehído sin reaccionar.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 531,0 (M + H).

25 Etapa 2:



- 30 A cloruro de isopropilmagnesio (1,32 ml, 2,64 mmol, 2 M en THF) en tolueno (4 ml) se añadió 2-bromo-5-fluoropiridina (388 mg, 2,05 mmol) en tolueno (1 ml). Después de 3,5 horas la solución de Grignard (1 ml, 0,65 mmol) se añadió a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxipicolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,13 mmol) en tolueno (6 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 20 °C. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (1,0 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo resultante (100 mg) se disolvió en etanol (3 ml) a lo que se añadió ácido clorhídrico (0,2 ml, 0,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 70 °C durante 0,75 horas y a continuación se concentró al vacío. La purificación por HPLC en fase inversa (25-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó la sal de TFA de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro.

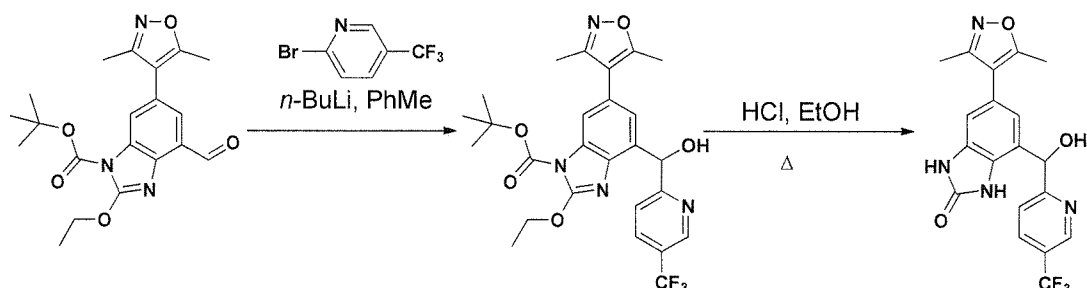
40

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$. 500,12 (M + H). RMN ^1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -68, -76, -131.

Ejemplo 45

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo

5



A 2-bromo-5-trifluorometil piridina (200 mg, 0,89 mmol) en THF (4 ml) a -78°C se añadió n-butil litio (0,36 ml, 0,9 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 15 minutos, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml) a la reacción. Después de 60 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante por columna ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 30 mg 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo que se sometió directamente a desprotección final.

15

Se disolvieron 30 mg (0,056 mmol) 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en 3 ml de etanol, y se añadió ácido clorhídrico (0,1 ml, 0,4 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 70°C durante 0,5 horas y a continuación se concentró al vacío. La purificación por HPLC en fase inversa (25-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó la sal de TFA de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro.

20

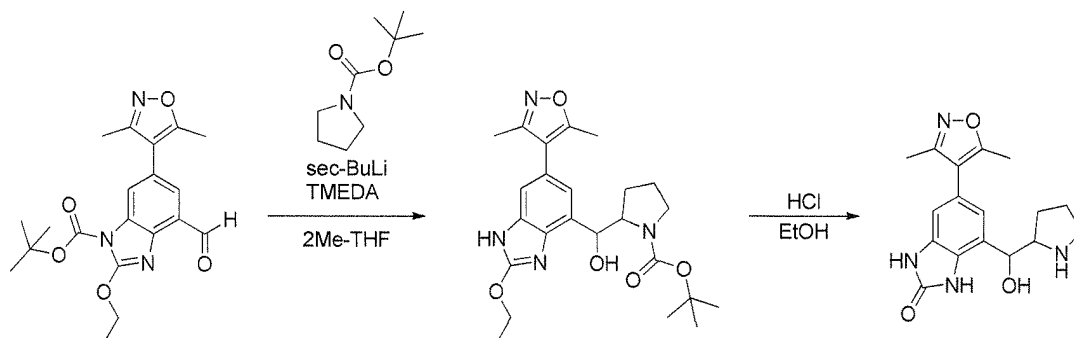
25

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. 405,1 (M + H). RMN ^1H (400 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ 8,91 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, d_3 -acetonitrilo) δ -63,45, -74,7.

Ejemplo 46

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(pirrolidin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30



35

Se disolvieron N-BOC-pirrolidina (150 mg, 0,39 mmol) y TMEDA (0,2 ml, 158 mg, 1,36 mmol) en MeTHF seco (2,6 ml) en atmósfera de Ar y se enfriaron a -78°C . Se añadió gota a gota sec-BuLi (1,4 M, 0,97 ml, 1,36 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación a -78°C durante 40 min. Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,39 mmol) en MeTHF (0,5 ml) y se añadió gota a gota mediante una jeringa a la reacción y se mantuvo en agitación a -78°C durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución salina saturada, se concentraron, y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar 2-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 30 %) en forma de un polvo de color blanco. El sólido (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en EtOH (5 ml) y HCl (1 ml) y se calentó durante 12 horas a 65°C . La reacción se enfrió y se concentró para proporcionar el producto deseado en

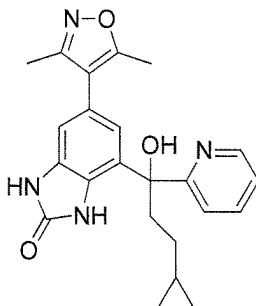
40

forma de un polvo de color blanco.

$C_{17}H_{20}N_4O_3$ 329,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s, 2H), 10,83 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 9,07 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 1,96 (c, J = 7,4 Hz, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,67 (s, 1H). (1:1,4 mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 47

4-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

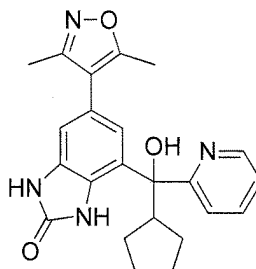


Se recogieron magnesio metálico (39,0 mg, 2,0 mmol) y yodo (un cristal) en dietil éter seco (1,2 ml) y se añadió gota a gota (2-bromoetil)ciclopropano (200 mg, 1,3 mmol) hasta que se perdió el color del yodo. A continuación, se añadió gota a gota el resto durante 15 minutos para mantener un reflujo suave y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de (2-ciclopropiletil)magnesio (1,1 M, 0,38 ml, 0,41 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,0 ml) en atmósfera de argón y se mantuvo en agitación durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo tres veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio 3-ciclopropil-1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-2-il)propan-1-ol. El compuesto intermedio se recogió en EtOH (1,5 ml) y 0,2 ml de HCl concentrado y se calentó a 65 °C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

$C_{23}H_{24}N_4O_3$ 405,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,73 (ddd, J = 5,8, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 7,4, 5,7, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,68 (ddd, J = 10,6, 8,6, 5,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,37 (ddd, J = 11,8, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 1H), 0,43 (ddt, J = 8,7, 5,4, 2,4 Hz, 2H), 0,06 - -0,05 (m, 2H).

Ejemplo 48

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-etil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

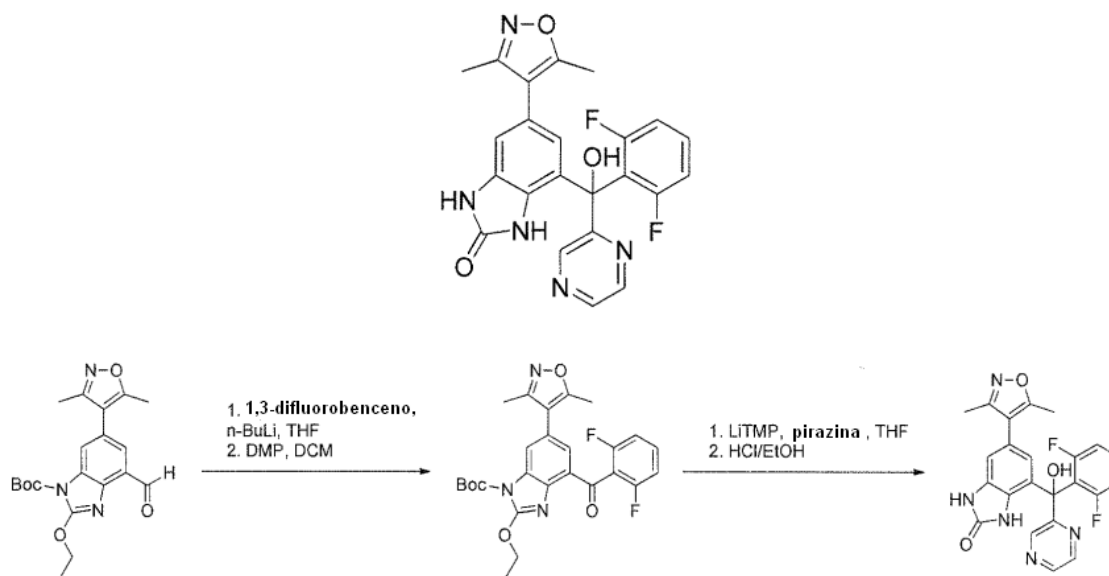


Se disolvió (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de pentan-3-ilmagnesio (2,0 M, 0,21 ml, 0,41 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron, y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-etil-1-(piridin-2-il)butan-1-ol. El compuesto intermedio se recogió en EtOH (1,5 ml) y 0,2 ml de HCl concentrado y se calentó a 65 °C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ 407,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,59 - 1,29 (m, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

5 Ejemplo 49

4-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)(pirazin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



10

Se añadió gota a gota n-BuLi (0,58 ml, 0,93 mmol) a una solución de 1,3-difluorobenceno (0,102 ml, 0,1 mmol) en THF (5 ml) enfriada a -78 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Se añadió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol) en THF y la reacción se mantuvo en agitación durante 5 min a -78 °C, se interrumpió con cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc y se concentró. A continuación, el producto bruto se recogió en DCM (2 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (290 mg, 0,78 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 15 min. La reacción se interrumpió con $Na_2S_2O_3$ sat., se extrajo con EtOAc, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(2,6-difluorobenzoiil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

15

Se añadió gota a gota n-BuLi (0,21 ml, 0,33 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,06 ml, 0,33 mmol) en THF (0,7 ml) a 0 °C y se mantuvo en agitación durante 5 minutos. Se añadió pirazina (24 mg, 0,3 mmol) en THF (0,4 ml) y la reacción se agitó durante un período adicional de 5 minutos y a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió 4-(2,6-difluorobenzoiil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol) en THF (0,4 ml), la solución se mantuvo en agitación durante 5 minutos y a continuación se interrumpió con agua. La solución se extrajo tres veces con EtOAc, se lavó una vez con solución salina saturada y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa y a continuación se recogió en EtOH (3 ml) y HCl (0,1 ml) y se calentó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color pardo pálido.

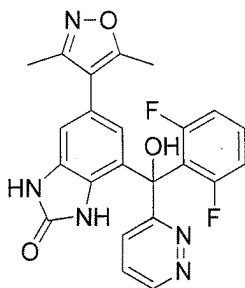
25

$C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ 478,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,02 (s, 1H), 8,57 (d, J = 26,1 Hz, 2H), 7,44 (tt, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,89 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 50

35 4-((2,6-difluorofenil)(hidroxi)(piridazin-3-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El siguiente compuesto se preparó de una forma similar que la del Ejemplo 49, pero usando piridazina en lugar de pirazina.



5 $C_{25}H_{21}F_2N_5O_3$ 478,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,48 (s, 1H), 8,88 - 8,81 (m, 1H), 8,42 (dd, $J = 8,7$, 5,0 Hz, 1H), 7,54 (tt, $J = 8,4$, 6,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,6$, 8,6 Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,91- 6,87 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 51,

Ejemplo 52, y

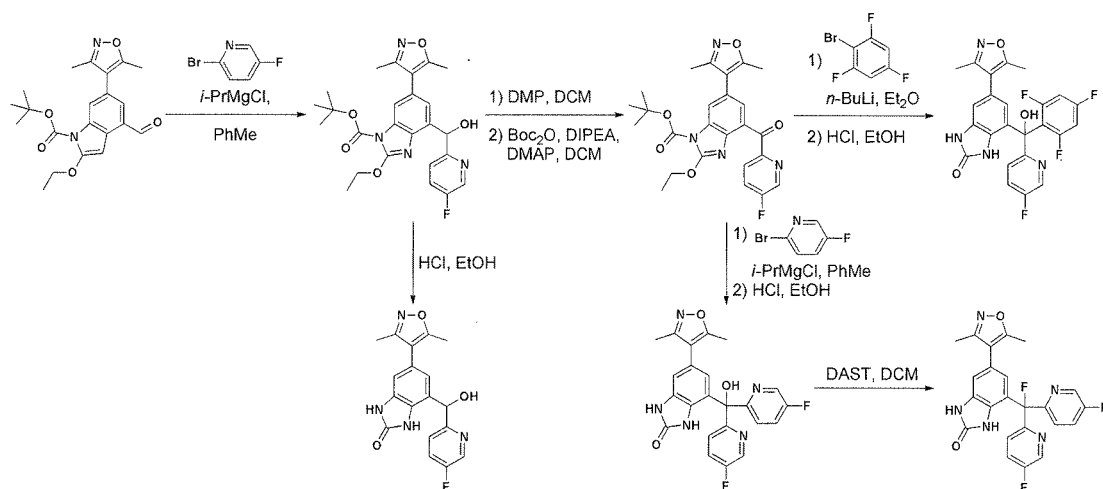
10

Ejemplo 53

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

15 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(2,4,6-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; y

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(fluorobis(5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



20

A cloruro de isopropilmagnesio (0,63 ml, 1,26 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) en tolueno (1,4 ml) se añadió 2-bromo-5-fluoropiridina (184,6 mg, 1,05 mmol) en tolueno (0,48 ml). Después de 3,5 horas, la solución de Grignard (1,9 ml, 0,65 mmol) se añadió a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (62,2 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 20 °C. Después de 16 horas, la reacción se interrumpió con $NH_4Cl_{(ac.)}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un residuo de color amarillo.

30

A 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (41,2 mg, 0,09 mmol) en etanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,66 ml, 2,64 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas y a continuación se concentró al vacío. La purificación por HPLC en fase inversa (25-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

35

$C_{18}H_{15}FN_4O_3$. 335,03 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,7$, 4,7 Hz, 1H), 7,73 (td, $J = 8,8$, 2,9 Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,03 (s,

1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -76,42, -131,97.

5 A 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (154,1 mg, 0,34 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃(ac.) saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄. A la solución en bruto se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,26 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (6,8 mg, 0,05 mmol), y dicarbonato de di-terc-butilo (120,9 mg). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un residuo de color ámbar.

15 A 1-bromo-2,4,6-trifluorobenceno (0,02 ml, 0,16 mmol) en dietil éter (0,52 ml) a -78 °C se añadió n-butil litio (0,12 ml, 0,18 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(5-fluoropicolinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol) en dietil éter (1 ml) a la reacción. Después de 60 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con NH₄Cl(ac.) saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. Al residuo en bruto en etanol (3,5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,35 ml, 1,4 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70 °C en un reactor de microondas durante 45 minutos. La purificación por HPLC en fase inversa (40-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5µ) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)(2,4,6-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.
 20 C₂₄H₁₆F₄N₄O₃. 485,12 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,68 - 6,56 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). RMN ¹⁹F (377 MHz, cloroformo-d) δ -76,51, -102,54 - -103,06 (m), -106,62 (p, J = 7,9 Hz), -127,18 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz).

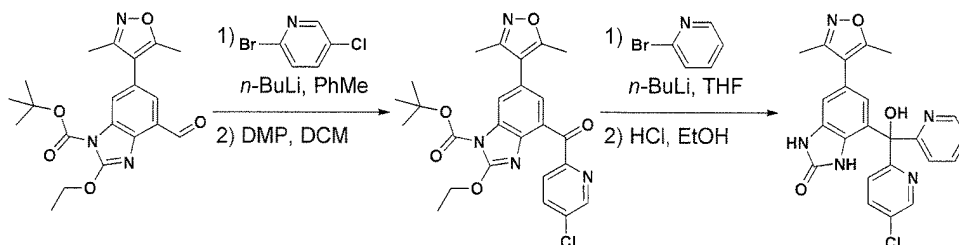
30 A cloruro de isopropilmagnesio (0,34 ml, 0,57 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) en tolueno (0,26 ml) se añadió 2-bromo-5-fluoropiridina (100 mg, 0,57 mmol) en tolueno (0,78 ml). Después de 4 horas, la solución de Grignard (1,2 ml, 0,47 mmol) se añadió a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-((5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a 0 °C. Después de 60 minutos, la reacción se interrumpió con NH₄Cl(ac.) saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. Al producto en bruto disuelto en etanol (2,5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,29 ml, 1,17 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70 °C en un reactor de microondas durante 45 minutos. La purificación por HPLC en fase inversa (30-45 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5µ) proporcionó 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.
 35 C₂₃H₁₇F₂N₅O₃. 450,11 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 2H), 7,74 (td, J = 8,8, 2,9 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75,01, -130,07 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz).

40 A 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (10,4 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (2,3 ml) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (9,15 µl, 0,07 mmol) y se agitó durante 60 minutos antes de añadir más trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,01 ml, 0,07 mmol). Después de 60 minutos de la segunda adición, la reacción se vertió en NaHCO₃(ac.) saturado (5 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC en fase inversa (25-75 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5µ) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(fluorobis(5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino.

50 C₂₃H₁₆F₃N₅O₂. 452,05 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,82 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74,14, -127,97 (dt, J = 8,3, 4,0 Hz), -136,81.

Ejemplo 54

4-((5-cloropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

A 2-bromo-5-cloropiridina (55,42 mg, 0,29 mmol) en tolueno (1 ml) at-78 °C se añadió n-butil litio (0,41 ml, 0,65 mmol, 1,6 M en tetrahydrofurano). Después de 60 minutos, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno (0,3 ml) a la reacción. Después de 60 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió en diclorometano (6 ml) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (143,06 mg, 0,34 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-(5-cloropicolinoil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un residuo de color amarillo.

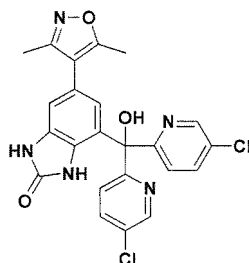
A 2-bromopiridina (0,02 ml, 0,2 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) a -78 °C se añadió n-butil litio (0,15 ml, 0,24 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota 4-(5-cloropicolinoil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (33 mg, 0,07 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml) a la reacción. Después de 30 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. Al residuo en bruto en etanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,17 ml, 0,66 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70 °C en un reactor de microondas durante 45 minutos. La purificación por HPLC en fase inversa (23-40 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó 4-((5-cloropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido blanquecino.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$. 448,22 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 2H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,2, 5,2$ Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 55

4-(bis(5-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El siguiente análogo se preparó de la misma forma que 4-((5-cloropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona por sustitución de 2-bromo-5-cloropiridina por 2-bromopiridina.



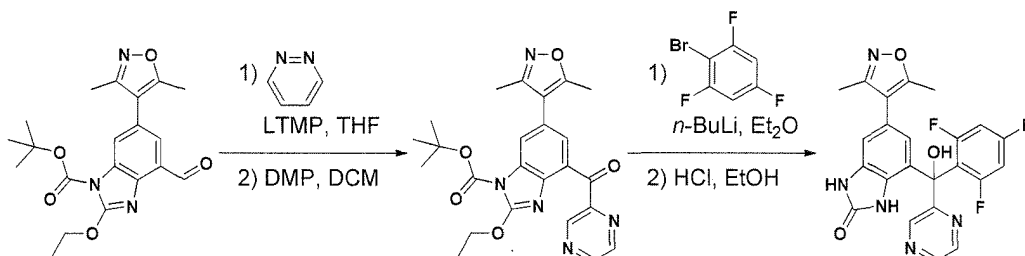
40

4-(bis(5-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido blanquecino.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$. 482,29 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,59 - 8,52 (m, 2H), 8,48 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo 56

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(pirazin-2-il)(2,4,6-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

A 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,27 ml, 1,56 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) a -78°C se añadió n-butil-litio (0,97 ml, 1,56 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 5 minutos, la reacción se calentó a 0°C . Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se enfrió a -78°C , y se añadieron simultáneamente gota a gota pirazina (137 mg, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano (3,3 ml) y 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (498 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (2,6 ml). Después de agitar durante 60 minutos, la reacción se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(hidroxi(pirazin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. A 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(hidroxi(pirazin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (72,4 mg, 0,16 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{(\text{ac})}$ saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(pirazina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

A 1-bromo-2,4,6-trifluorobenceno (0,01 ml, 0,12 mmol) en dietil éter (0,5 ml) a -78°C se añadió n-butil-litio (0,13 ml, 0,14 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de 30 min, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(pirazina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (36,6 mg, 0,08 mmol) en dietil éter (1 ml) a la reacción. Después de 90 minutos, la reacción se calentó, se interrumpió con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. Al residuo en bruto en etanol (1,5 ml) se añadió ácido clorhídrico (0,20 ml, 0,79 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se calentó a 70°C en un reactor de microondas durante 45 minutos. La purificación por HPLC en fase inversa (35-50 % de acetonitrilo/agua con un 0,01 % de ácido trifluoroacético, Gemini C18 5 μ) proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(pirazin-2-il)(2,4,6-trifluorofenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido.

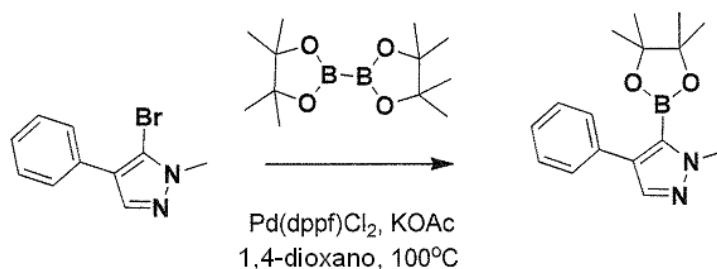
$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$. 468,09 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,74 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,60 - 8,49 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,73, -100,62 (t, $J = 9,1$ Hz), -108,90 (p, $J = 8,8$ Hz).

35

Ejemplo 57

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

40 Etapa 1: 1-Metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



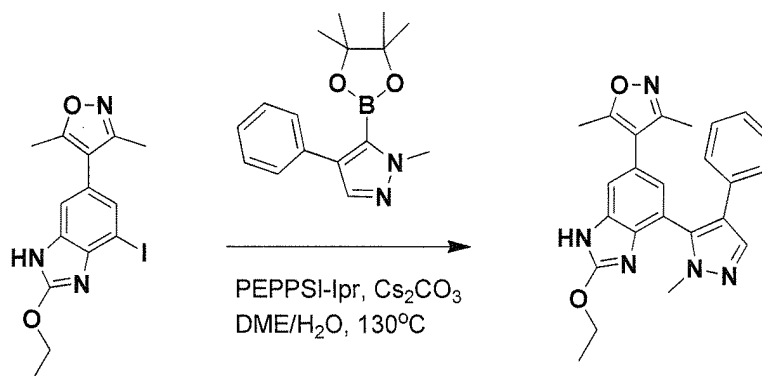
Se añadieron 5-bromo-1-metil-4-fenil-1H-pirazol (87 mg, 0,37 mmol) y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (373 mg, 1,47 mmol) a 1,4-dioxano (2 ml). A la mezcla anterior se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (27 mg, 0,037 mmol) y acetato potásico (181 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución salina saturada (50 ml x 2).

45

El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía combi-flash en columna (el producto salió con un 45 % de EtOAc/Hexano) para proporcionar 141 mg del producto 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

5 $C_{16}H_{21}BN_2O_2$. 285,3 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol



10

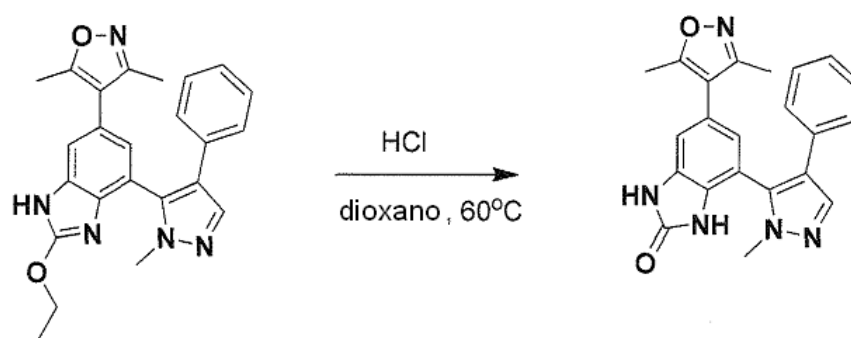
Se añadió 4-(2-etoxi-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,26 mmol) y 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (37 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de disolventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (18 mg, 0,026 mmol) y Cs_2CO_3 (127 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 8 mg del producto 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

15

20

$C_{24}H_{23}N_5O_2$. 414,5 (M + 1).

Etapa 3:

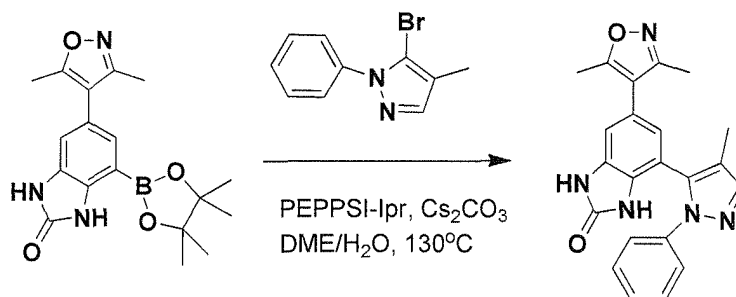


25 Se disolvió 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (8 mg, 0,019 mmol) en dioxano (0,5 ml), a la solución se añadió HCl concentrado (0,1 ml), y se calentó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 2 mg del producto 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

30 $C_{22}H_{19}N_5O_2$. 386,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) 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), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 58

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



5

Se añadieron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,084 mmol) y 5-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol (30 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de disolventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (5,4 mg, 0,008 mmol) y Cs₂CO₃ (83 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH₃CN/H₂O) para proporcionar 3,9 mg del producto 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (rendimiento = 12 %).

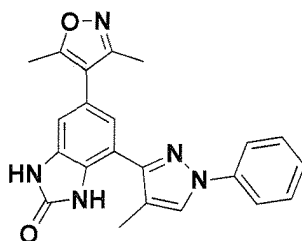
10

15 C₂₂H₁₉N₅O₂. 386,3 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23-7,22 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar que la del Ejemplo 58.

20 Ejemplo 59

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



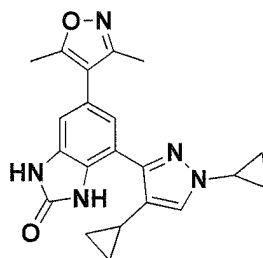
25

C₂₂H₁₉N₅O₂. 386,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 60

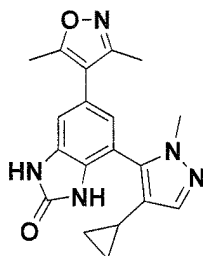
30

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



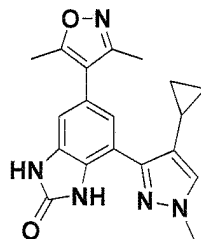
35

C₂₁H₂₁N₅O₂. 376,2 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,71-3,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 2H), 0,61-0,59 (m, 2H).

Ejemplo 61**4-(4-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{19}H_{19}N_5O_2$. 350,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45-1,41 (m, 1H), 0,65-0,63 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H).

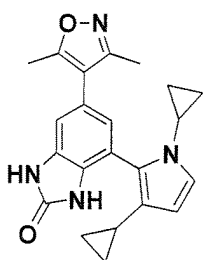
10 **Ejemplo 62****4-(4-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

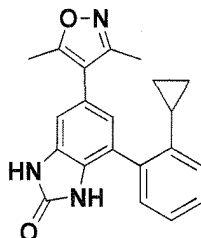
$C_{19}H_{19}N_5O_2$. 350,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H), 0,50-0,42 (m, 2H).

Ejemplo 63

20

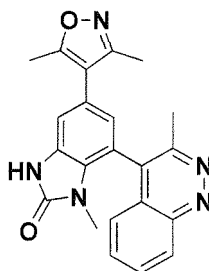
4-(1,3-diciclopropil-1H-pirrol-2-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

25 $C_{21}H_{21}N_5O_2$. 376,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,48-3,42 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,51-1,23 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,80-0,71 (m, 4H), 0,56-0,46 (m, 2H).

Ejemplo 64**4-(2-ciclopropilfenil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

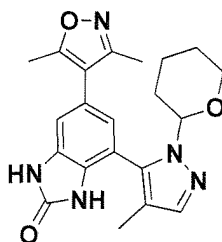
5

$C_{21}H_{19}N_3O_2$. 346,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,31 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,24-7,03 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,77-1,73 (m, 1H), 0,79-0,77 (m, 2H), 0,67 (s a, 2H).

10 **Ejemplo 65****5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(3-metilcinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{22}H_{19}N_5O_2$. 386,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

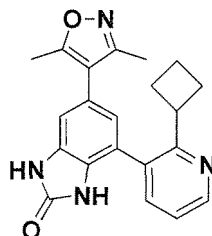
20 **Ejemplo 66****6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

$C_{21}H_{23}N_5O_3$. 386,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,83-3,57 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,58-1,40 (m, 6H).

Ejemplo 67

4-(2-ciclobutilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



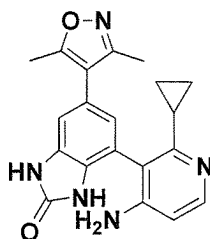
5

$C_{21}H_{20}N_4O_2$. 361,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s a, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s a, 1H), 1,92 (s a, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H).

10

Ejemplo 68

4-(4-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



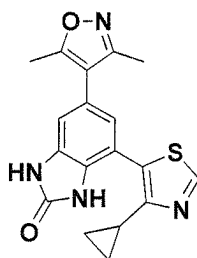
15

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. 362,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 10,63 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45-1,43 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 2H), 0,69-0,63 (m, 2H), 0,47-0,44 (m, 2H).

20

Ejemplo 69

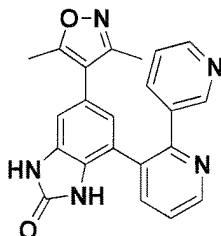
4-(4-ciclopropiltiazol-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



25

$C_{18}H_{16}N_4O_2S$. 353,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (s a, 1H), 0,86 (s a, 2H), 0,82 (s a, 2H).

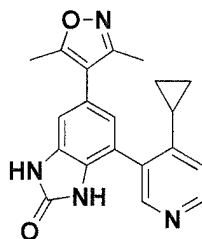
30

Ejemplo 70**4-([2,3'-bipiridin]-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{22}H_{17}N_5O_2$. 384,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

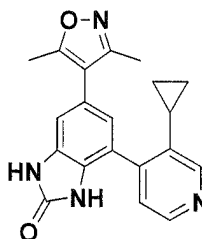
10

Ejemplo 71**4-(4-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{20}H_{18}N_4O_2$. 347,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 0,98-6,97 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 1H), 0,95 (s a, 2H), 0,78 (s a, 2H).

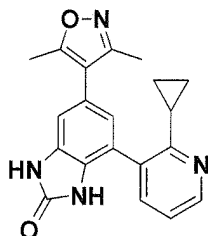
20

Ejemplo 72**4-(3-ciclopropilpiridin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

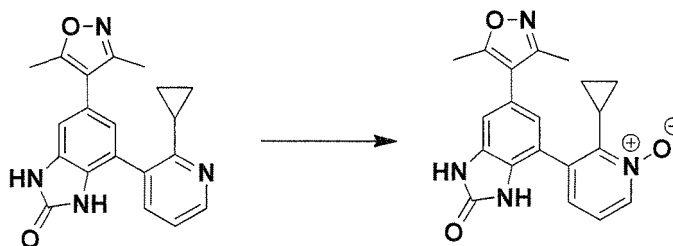
$C_{20}H_{18}N_4O_2$. 347,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 2H).

30

Ejemplo 73**4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{20}H_{18}N_4O_2$. 347,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,15 (s a, 4H).

10 **Ejemplo 74****1-óxido de 2-ciclopropil-3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridina**

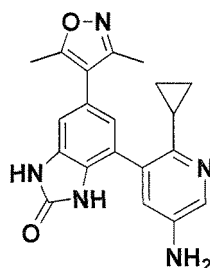
15

Se disolvió 4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (35 mg, 0,1 mmol) en MeOH/DCM (1/1 ml). A la solución se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (69,75 mg, 0,4 mol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 1-óxido de 2-ciclopropil-3-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridina.

20

$C_{20}H_{18}N_4O_3$. 363,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (dd, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 0,96 (s a, 1H), 0,75 (s a, 1H), 0,61 (s a, 1H), 0,54 (s a, 1H).

25

Ejemplo 75**4-(5-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

30

Se añadieron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (150 mg, 0,42 mmol) y 5-bromo-6-ciclopropilpiridin-3-amina (180 mg, 0,84 mmol) a una mezcla de disolventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla se añadieron PEPSI-lpr (29 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (413 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 129 mg de 4-(5-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

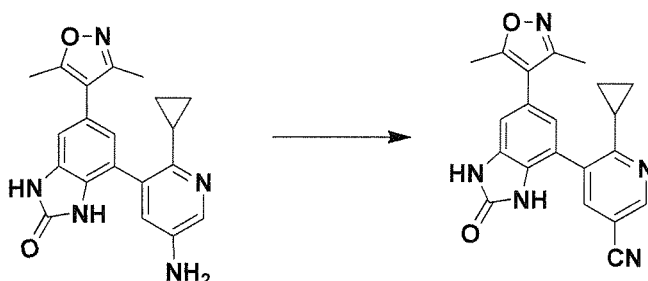
35

$C_{20}H_{19}N_5O_2$. 362,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 10,98 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (s a, 1H), 0,82 (s a, 2H), 0,62 (s a, 2H).

Ejemplo 76

5

6-ciclopropil-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)nicotinonitrilo



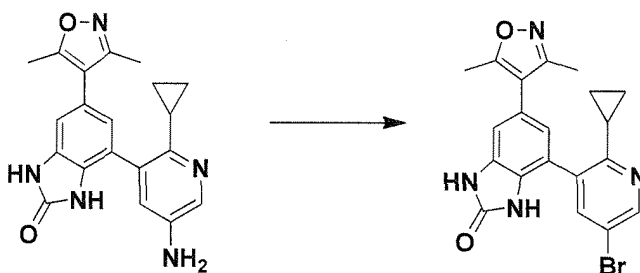
- 10 Se suspendió 4-(5-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (21 mg, 0,058 mmol) en una mezcla de agua (1 ml) y HCl conc. (1 ml), la suspensión se enfrió a 0 °C, y se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (4 mg, 0,058 mmol) en agua. Después de 5 min, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de solución de $NaHCO_3$. A continuación la suspensión resultante se añadió en
- 15 alícuotas a una solución de cianuro de cobre (I) (5 mg, 0,058 mmol) y cianuro sódico (6 mg, 0,11 mmol) en agua a temperatura ambiente. Se calentó a 70 °C durante 30 min. Se extrajo con EtOAc, se evaporó el disolvente orgánico, y el residuo se purificó por HPLC Prep. (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 1,2 mg de 6-ciclopropil-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)nicotinonitrilo.

20 $C_{21}H_{17}N_5O_2$. 372,4 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,78-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 77

25

4-(5-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

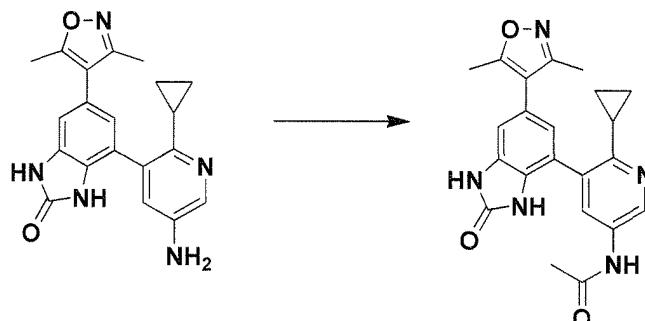


- 30 Se disolvió 4-(5-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (75 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml), a temperatura ambiente se añadieron nitrito de terc-butilo (32 mg, 0,31 mmol) y $CuBr_2$ (56 mg, 0,25 mmol), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se evaporó el disolvente orgánico, y se purificó por HPLC Prep. (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 6 mg de 4-(5-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

35 $C_{20}H_{17}BrN_4O_2$. 425,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,71-0,64 (m, 2H).

Ejemplo 78

N-(6-ciclopropil-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-3-il)acetamida



5

Se disolvió 4-(5-amino-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (75 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2 ml), a temperatura ambiente se añadieron nitrito de terc-butilo (32 mg, 0,31 mmol) y CuBr_2 (56 mg, 0,25 mmol), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se evaporó el disolvente orgánico, y se purificó por HPLC Prep. (0-100 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar 16 mg de N-(6-ciclopropil-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-3-il)acetamida.

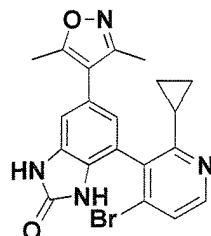
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. 404,4 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82-1,78 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

15

Ejemplo 79

4-(4-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20



Se preparó 4-(4-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona de una forma similar a 4-(5-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

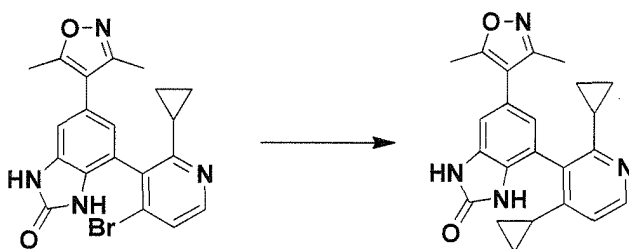
25

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$. 425,3 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,03-0,88 (m, 2H), 0,82-0,68 (m, 2H).

30

Ejemplo 80

4-(2,4-diciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



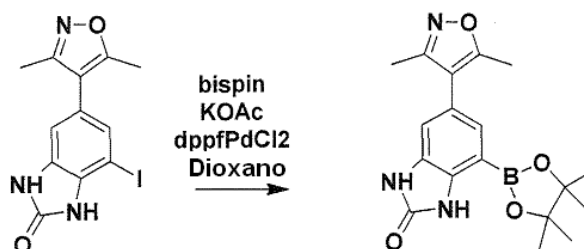
Se disolvieron 4-(4-bromo-2-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (17 mg, 0,04 mmol) y ácido ciclopropil borónico (100 mg, 1,2 mmol) en dioxano (2 ml). A la mezcla de reacción se añadieron K_3PO_4 (50 mg, 0,24 mol) y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (10 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se evaporó el disolvente orgánico y el residuo se purificó por HPLC Prep (0-100 % de CH_3CN/H_2O) para proporcionar 5,4 mg de 4-(2,4-diciclopropilpiridin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

$C_{23}H_{22}N_4O_2$. 387,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,07-0,95 (m, 6H).

Ejemplo 81

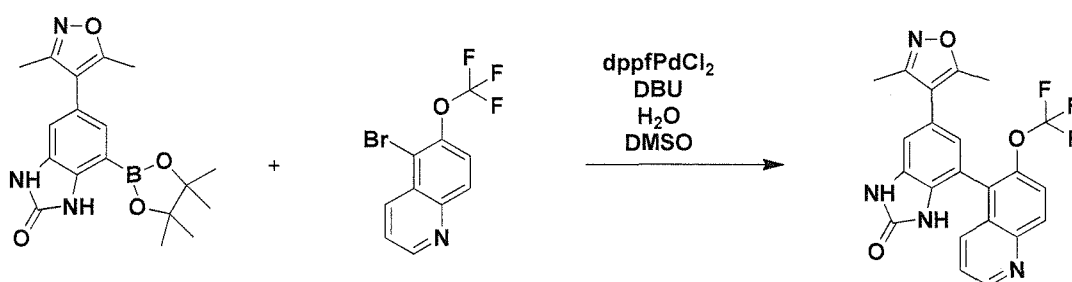
15 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(trifluorometoxi)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1:



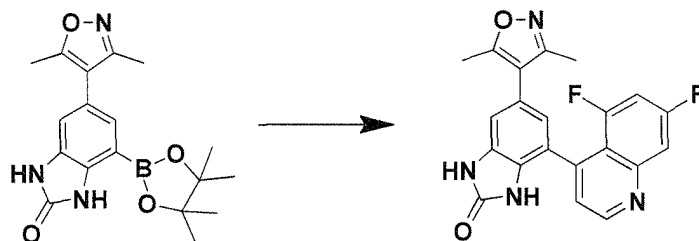
Se añadió dioxano desgasificado (120 ml) se añadió a un matraz de fondo redondo que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (6 g, 16,9 mmol), $dppfPdCl_2$ (630 mg, 5 %), KOAc, (3,3 g, 2 eq.) y bispinacolato diboro (8,6 g, 2 eq.). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos para eliminar grumos, y a continuación calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se completó mediante análisis por TLC y HPLC. La mezcla de reacción se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (f_R 0,4 en acetato de etilo, eluyendo con acetato de etilo/metanol). Se aisló 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona se aisló y se sometió secado a alto vacío durante una noche, y contenía un equivalente de productos secundarios de pinacol por RMN.

30 Etapa 2:



Una solución de 5-bromo-6-(trifluorometoxi)quinolina (obtenida por bromación de 6-trifluorometoxiquinolina) (50 mg, 0,17 mmol), 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (91 mg, 0,26 mmol), dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (12,7 mg, 0,02 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,2 ml, 1,37 mmol), DMSO (0,2 ml) y agua (0,2 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC en fase inversa para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(trifluorometoxi)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

$C_{22}H_{15}F_3N_4O_3$. 441,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,88 (s, 1H), 10,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,00 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

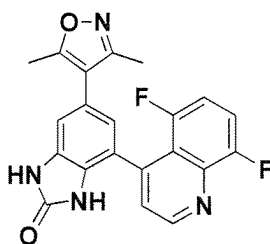
Ejemplo 82**4-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

Una mezcla de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (0,05 g), 4-bromo-5,7-difluoroquinolina (0,137 g) disponible en el mercado, catalizador Peppi (0,009 g), y Cs_2CO_3 (0,183 g) se agitaron en atmósfera de N_2 en agua/dioxano (1 ml cada uno) a 140°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente y añadir solución salina saturada (1 ml), la fase orgánica se separó y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de MeCN en H_2O) para proporcionar el compuesto del título.

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$; 393,20 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 10,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,78 (dt, $J = 9,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,66-7,37 (m, 2H), 6,95 (dt, $J = 18,3, 1,2$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

15

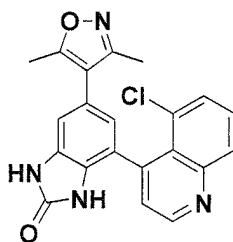
Ejemplo 83**4-(5,8-difluoroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

Se preparó 4-(5,8-difluoroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona de una forma similar que la del Ejemplo 82.

25

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$; 393,18 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 10,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,03 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 1H), 7,35 (ddd, $J = 12,3, 8,7, 3,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 13,6, 1,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

30

Ejemplo 84**4-(5-cloroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

35

Se agitaron el ácido borónico (0,05 g), bromuro (0,137 g), catalizador Peppi (0,009 g), y Cs_2CO_3 (0,183 g) en atmósfera de N_2 en agua/dioxano (1 ml cada uno) a 140°C durante 30 min. Después de enfriar a TA y añadir solución salina saturada (1 ml), la fase orgánica se separó y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo

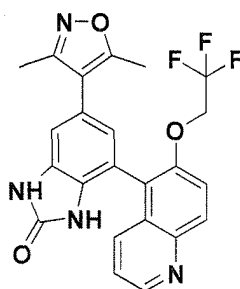
se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de MeCN en H₂O) para proporcionar el compuesto del título.

5 $C_{21}H_{15}ClN_4O_2$; 391,15 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,7 Hz, 0H), 7,83 - 7,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar que la del Ejemplo 82, usando el derivado de bromo o cloro apropiado:

10 Ejemplo 85

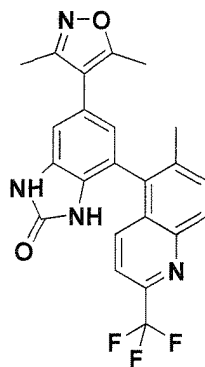
6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



15 $C_{23}H_{17}F_3N_4O_3$. 455,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,0, 5,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,86 (ddc, J = 56,9, 12,0, 8,9 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

20 Ejemplo 86

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

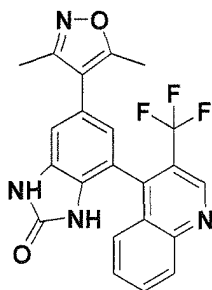


25 $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$. 439,2 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 10,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

30

Ejemplo 87

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



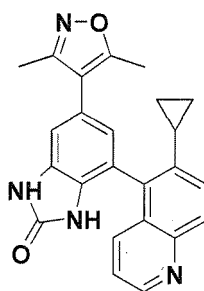
5

$C_{22}H_{15}F_3N_4O_2$. 425,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

10

Ejemplo 88

4-(6-ciclopropilquinolin-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



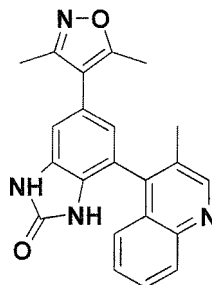
15

$C_{24}H_{20}N_4O_2$. 397,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 4H).

20

Ejemplo 89

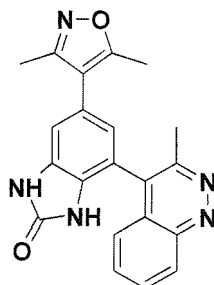
6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



25

$C_{22}H_{18}N_4O_2$. 371,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

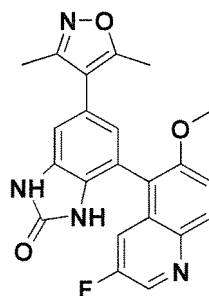
30

Ejemplo 90**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilcinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{21}H_{17}N_5O_2$. 372,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 - 8,41 (m, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15-7,02 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

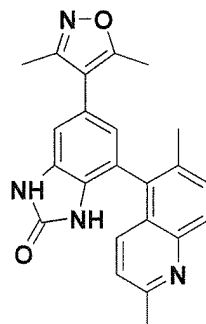
10

Ejemplo 91**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-fluoro-6-metoxiquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{22}H_{17}FN_4O_3$. 405,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128,19 (d, J = 10,8 Hz).

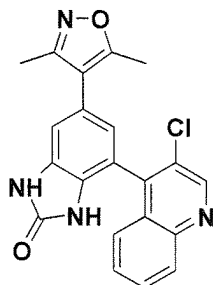
20

Ejemplo 92**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,6-dimetilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

$C_{23}H_{20}N_4O_2$. 385,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

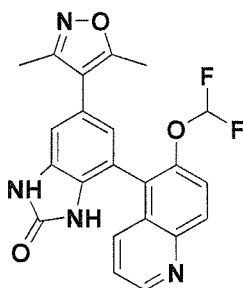
30

Ejemplo 93**4-(3-cloroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{21}H_{15}ClN_4O_2$. 391,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,22-8,02 (m, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

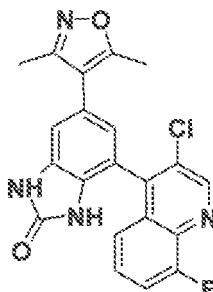
10

Ejemplo 94**4-(6-(difluorometoxi)quinolin-5-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$. 423,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,98 - 8,92 (m, 1H), 8,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 74,5, 72,9 Hz, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

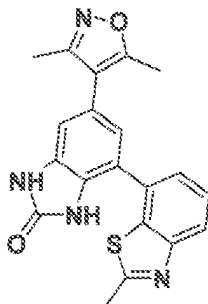
20

Ejemplo 95**4-(3-cloro-8-fluoroquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

$C_{21}H_{14}ClFN_4O_2$. 409,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,73-7,47 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 6,94 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

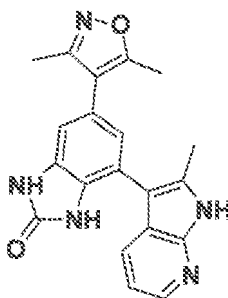
30

Ejemplo 96**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

$C_{20}H_{16}N_4O_2S$. 377,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

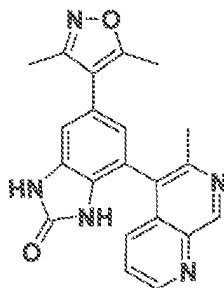
10

Ejemplo 97**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{20}H_{17}N_5O_2$. 360,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 10,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 6,86 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

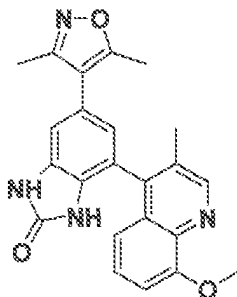
20

Ejemplo 98**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metil-1,7-naftiridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

$C_{21}H_{17}N_5O_2$. 372,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,06 (dd, $J = 4,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,86-7,67 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

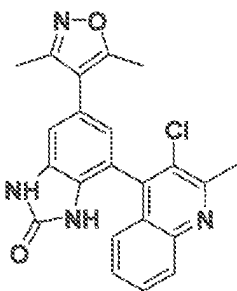
30

Ejemplo 99**6-(3,5-dimetilisoxazol)-4-(8-metoxi-3-metilquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

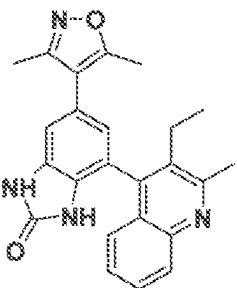
$C_{23}H_{20}N_4O_3$. 401,1 (M + 1). RMN 1H . (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,69-10,18 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (d, J = 4,8 Hz, 6H).

10

Ejemplo 100**4-(3-cloro-2-metilquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

$C_{22}H_{17}ClN_4O_2$. 405,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (d, J = 4,1 Hz, 3H).

Ejemplo 101**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-etil-2-metilquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

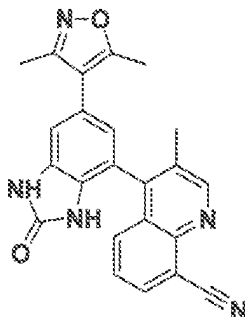
25

$C_{24}H_{22}N_4O_2$. 399,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,76 (s, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,00 (d, J = 7,8 Hz, 3H).

30

Ejemplo 102**4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il-3-metilquinolina-8-carbonitrilo**

5

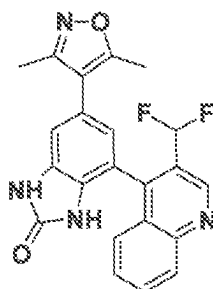


$C_{23}H_{17}N_5O_2$. 396,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,88-7,51 (m, 2H), 7,16-6,92 (m, 1H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

10

Ejemplo 103**4-(3-(diflurometil)quinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

15

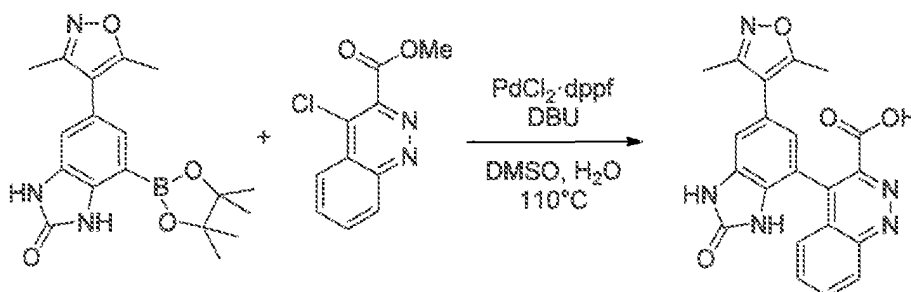


$C_{22}H_{16}F_2N_4O_2$. 407,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,06-7,78 (m, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,54-7,35 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05-6,67 (m, 2H).

20

Ejemplo 104**Ácido 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)cinolina-3-carboxílico**

25



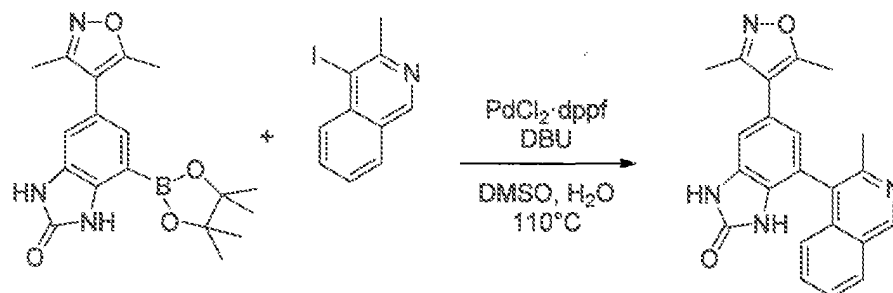
Una mezcla de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100,0 mg, 0,282 mmol) y 4-clorocinolina-3-carboxilato de metilo (94,0 mg, 0,422 mmol) se trató con $PdCl_2$ -dppf- CH_2Cl_2 (20,6 mg, 0,028 mmol) en presencia de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU, 300,0 mg, 1,971 mmol, 7,0 eq.) en DMSO (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 min en un baño de aceite. La mezcla de reacción se purificó por HPLC para dar ácido 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)cinolina-3-carboxílico.

30

$C_{21}H_{15}N_5O_4$. MS. m/z 402,0 ($M + 1$). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

5 Ejemplo 105

6-(3,4-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilisoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



10

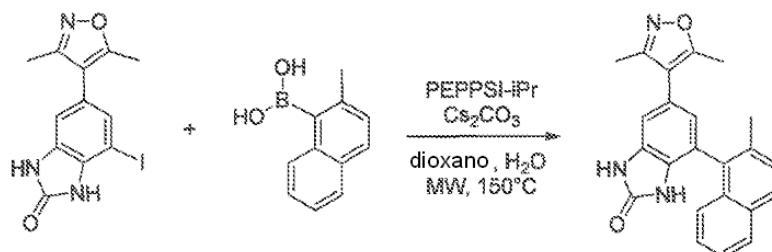
Se preparó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilisoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona a partir de 4-yodo-3-metilisoquinolina de una forma similar que en el Ejemplo 104.

15 $C_{22}H_{18}N_4O_2$. MS. m/z 371,1 ($M + 1$). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) 9,26 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 106

20

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilnaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

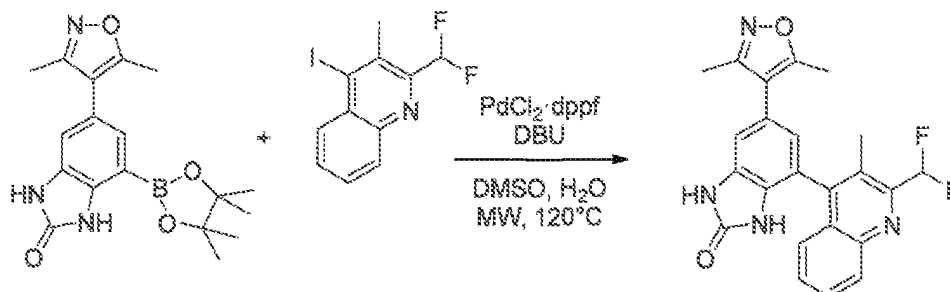


25

En un Vial de Proceso de Smith de 2-5 ml, se colocaron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100,0 mg 0,282 mmol), ácido (2-metilnaftalen-1-il)borónico (176,0 mg, 0,946 mmol, 3,36 eq.), PEPPSI-iPr (19,2 mg, 0,028 mmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (337,0 mg, 1,126 mmol, 4 eq.). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) en atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 150 °C durante 75 min usando un reactor de microondas (Biotage Optimizer). Después de un procesamiento acuoso, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc 20:80) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilnaftalen-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

30

$C_{23}H_{19}N_3O_2$. MS. m/z 370,1 ($M + 1$). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 107**4-(2-(difluorometil)-3-metilquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

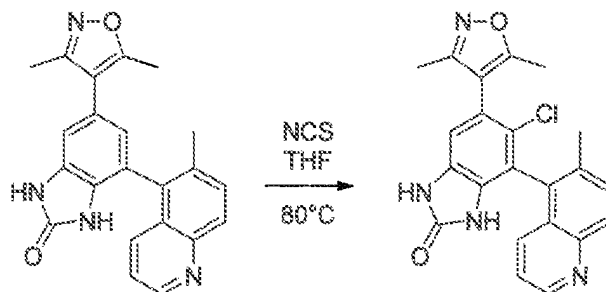
Se preparó 4-(2-(difluorometil)-3-metilquinolin-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona a partir de 2-(difluorometil)-4-yodo-3-metilquinolina de una forma similar que en el Ejemplo 104.

- 10 $C_{23}H_{18}F_2N_4O_2$. MS. m/z 421,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 ... 7,74 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 - 6,87 (m, 2H), 2,44(s, 6H), 2,30 (s, 3H).

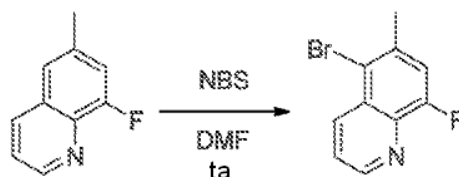
Ejemplo 108**15 4-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

En Vial de Proceso de Smith 0,5-2 ml, se disolvieron el sustrato (25,0 mg, 0,067 mmol) y NCS (36,3 mg, 0,135 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se purificó por HPLC (5-95 % de acetonitrilo: agua con un 0,05 % de ácido trifluoroacético, en una columna C18 Phenomenex Luna) para dar el producto deseado.

20



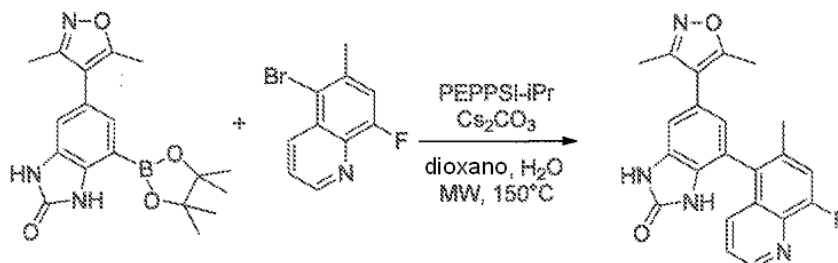
- 25 $C_{22}H_{17}ClN_4O_2$. MS. m/z 405,1 (M + 1), 407,1 (M + 2 + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,25-9,05 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47-8,40 (m, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,40 (s, 3/2H), 2,39 (s, 3/2H), 2,38 (s, 3/2H), 2,34 (s, 3/2H), 2,21 (s, 3/2H), 2,19 (s, 3/2H).

Ejemplo 109**30 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(8-fluoro-6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona****Etapa 1:**

- 35 Se trató 3,5-diciclopropilisoxazol (70,0 mg, 0,469 mmol) con NBS (167,0 mg, 0,938 mmol, 2 eq.) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se cargó directamente sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano EtOAc 87:13) para dar 5-bromo-8-fluoro-6-metilquinolina.

$C_9H_{10}BrON$, MS. m/z 239,9 (M - 1 + 1), 241,9 (M + 1 + 1).

Etapa 2:



5

$C_{22}H_{17}FN_4O_2$. MS. m/z 398,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,93 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,0, 4,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

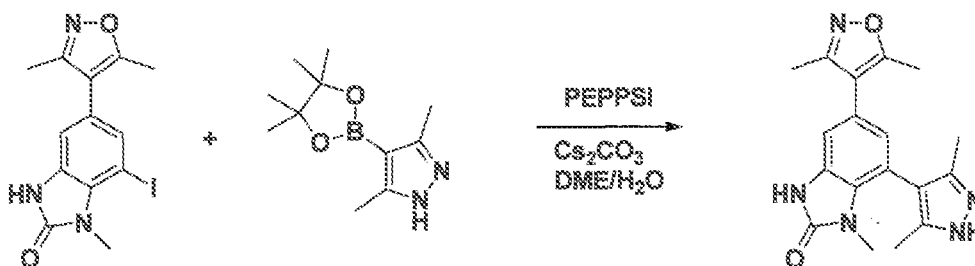
10

Ejemplo 110,

Ejemplo 111, y

15 **Ejemplo 112**

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



20

Se puso 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzod[imidazol]-2(3H)-ona (60 mg, 0,16 mmol) en un vial de microondas seguido de la adición de PEPPSI (11 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (158,9 mg, 4,9 mmol). El material se disolvió a continuación en 1,5 ml de DME y 1,5 ml de agua. El vial se puso a continuación en un microondas donde se calentó a 165° C durante una hora. La solución en bruto se diluyó a continuación con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron por HPLC para proporcionar 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

25

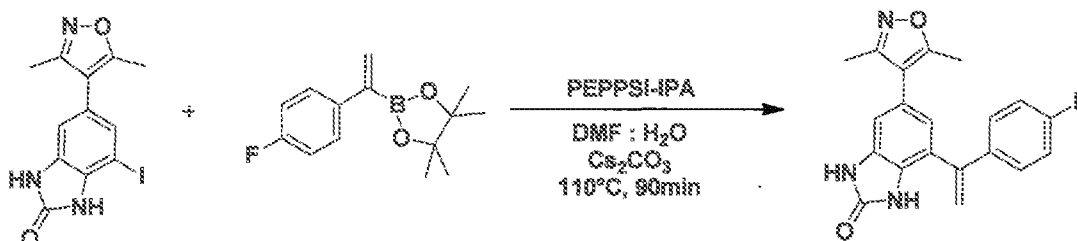
$C_{18}H_{19}N_5O_2$; 338,2 (m/z + 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 6H).

30

Ejemplo 113

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

35



Se mezclaron 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,28 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)vinilborónico, éster de pinacol (209,59 mg, 0,84 mmol), catalizador PEPPSI"-IPr (19,19 mg, 0,03 mmol), y solución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml, 1,69 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (6 ml) y agua (3 ml) y se cerraron herméticamente en un microondas vial y se calentaron a 110 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. La purificación sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc) seguida por HPLC preparativa proporcionó 6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

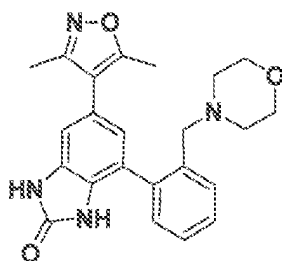
10 $C_{20}H_{16}FN_3O_2$; 350,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -114,96 (ddd, J = 14,4, 9,1, 5,5 Hz).

15 El siguiente compuesto o compuestos se prepararon de una forma similar usando ácidos o ésteres borónicos sustituidos de forma apropiada.

Ejemplo 114

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-(morfolinometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20

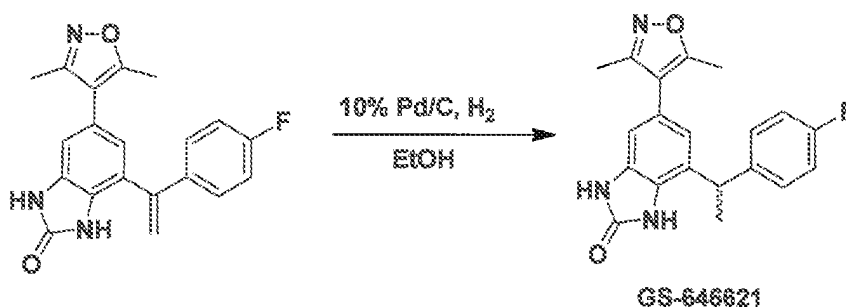


25 $C_{23}H_{24}N_4O_3$; 405,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dtd, J = 14,7, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 5H), 1,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,54 (dc, J = 13,7, 6,9, 6,3 Hz, 2H).

Ejemplo 115

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

30

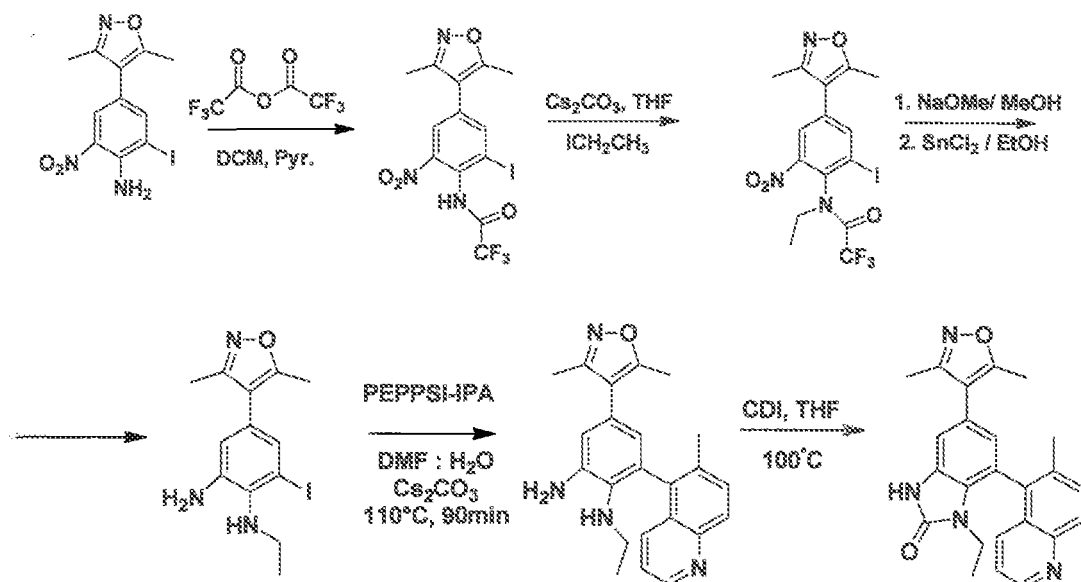


35 Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (60 mg, 0,172 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (20 mg) en 5 ml de etanol se purgó con gas hidrógeno y se mantuvo en agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa que proporcionó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

40 $C_{20}H_{18}FN_3O_2$; 352,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -117,55 (tt, J = 9,1, 5,6 Hz).

Ejemplo 116

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



5

Etapa 1:

Se disolvió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (4 g, 11,1 mmol) en 100 ml de DCM y a la solución se añadió piridina (2,7 ml, 33,3 mmol) antes de enfriar a 0 °C en atmósfera de argón. A la solución se añadió a continuación gota a gota anhídrido triflico (3 g, 14,5 mmol) antes de dejar que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se suspendió lentamente en DCM / agua en agitación antes de extraer 3 veces con DCM. A continuación, los extractos orgánicos se lavaron con agua y solución salina saturada y a continuación se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida para producir N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en bruto en forma de un aceite de color pardo.

Etapa 2:

Una mezcla de N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2,2 g, 4,83 mmol), carbonato de cesio (3,94 g, 12,08 mmol) y N,N-Dimetilformamida (100 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. A la mezcla se le añadió yodoetano (3,77 g, 24,17 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante una noche. La mezcla en bruto se diluyó en EtOAc y agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, LiCl ac., a continuación solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-N-etil-2,2,2-trifluoroacetamida en bruto en forma de un aceite oscuro.

Etapa 3:

Se disolvió N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitrofenil)-N-etil-2,2,2-trifluoroacetamida (1,5 g, 3,1 mmol) en bruto en 100 ml de metanol. A la mezcla se le añadió metóxido sódico 1 M en metanol (15,5 ml, 15,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La reacción se interrumpió a continuación con 15 ml de HCl 1 M o hasta que el pH fue aproximadamente neutro y a continuación se diluyó con cloruro de amonio acuoso. Se retiró el metanol a presión reducida y a continuación la suspensión remanente se extrajo con EtOAc. La solución se lavó con agua y solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron a presión reducida el residuo se disolvió a continuación en 20 ml de etanol y se colocó en un tubo de presión cerrado herméticamente con cloruro estannoso (2,2 g, 11,62 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió NaOH 1 M (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En este momento la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). La solución se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos / EtOAc como eluyente) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-etil-6-yodobenceno-1,2-diamina (310 mg, 22 %).

Etapa 4:

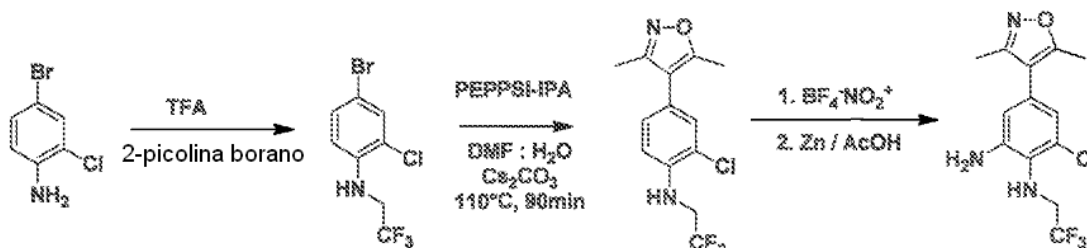
Se colocaron 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-etil-6-yodobenceno-1,2-diamina (105 mg, 0,29 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (274,86 mg, 1,47 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,26 ml, 1,76 mmol), 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml), y agua (2 ml) en un vial de microondas, se agitaron previamente durante 2 minutos, y a continuación se calentaron a 110 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua y solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM / MeOH como eluyente) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-etil-6-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina.

Etapa 5:

Se añadieron 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-etil-6-(6-metilquinolin-5-il)benceno-1,2-diamina (90 mg, 0,24 mmol) y 1,1'-carbanildiimidazol (86,2 mg, 0,53 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) en un vaso cerrado herméticamente y se calentaron a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua y solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM / MeOH como eluyente) y a continuación por HPLC preparativa para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-etil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$. 399,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,86 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,6,4,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,19 - 3,00 (m, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 117

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

30

Etapa 1:

Se disolvió 4-bromo-2-cloroanilina (5000 mg, 24,22 mmol) en ácido trifluoroacético (40 ml) y 1,2-dimetoxietano (50 ml) y a continuación se enfriaron en atmósfera de argón a 0 °C. A la mezcla se le añadió complejo de 2-picolina borano (12951,34 mg, 121,08 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calentó 110 °C durante 90 minutos. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el material bruto se recogió en HCl 1 N y se agitó a 110 °C 30 minutos. La mezcla en bruto se diluyó continuación con EtOAc y agua y se extrajo EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y a continuación solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexanos como eluyente para proporcionar 4-bromo-2-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)anilina.

Etapa 2:

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetil)anilina (5280 mg, 18,3 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico, éster de pinacol (4082,76 mg, 18,3 mmol), catalizador PEPPSI"-IPr (1247,24 mg, 1,83 mmol), carbonato de cesio (17889,52 mg, 54,91 mmol) en 120 ml DME:H₂O (2:1) se calentó a 90 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. La purificación sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc) proporcionó 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)anilina.

50

Etapa 3:

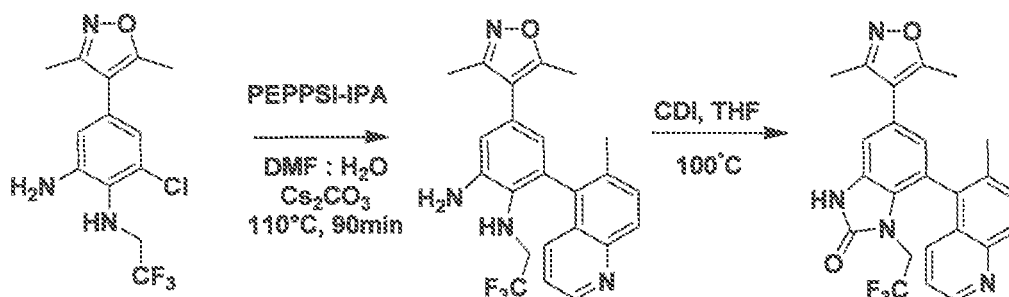
Se disolvió 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)anilina (200 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de argón. A mezcla de reacción se añadió lentamente tetrafluoroborato de nitronio 0,5 M (1,84 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió tetrafluoroborato de nitronio 0,5 M en sulfolano (1,84 ml) y la solución de reacción se agitó a

55

temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes de reacción se retiraron a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ ac., a continuación agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron a presión reducida para producir un aceite/líquido de color rojo oscuro. Este material se disolvió en 2 ml de etanol y 2 ml de ácido acético. A la solución se añadió cinc en polvo y la suspensión se agitó. Después de 30 minutos de agitación, el cinc en polvo se retiró por filtración y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ ac., a continuación agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se retiró el disolvente y el residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc como eluyente) para proporcionar 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-(2,2,2-trifluoroetil)benzeno-1,2-diamina en forma de un aceite de color claro.

Ejemplo 118

El siguiente compuesto se sintetizó de una forma similar que la del Ejemplo 117.

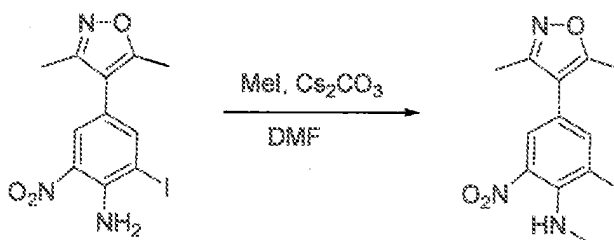


C₂₄H₁₉F₃N₄O₂; 453,3 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,16 - 7,97 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,89 - 3,58 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (d, J = 4,6 Hz, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ - 69,65 (t, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 119

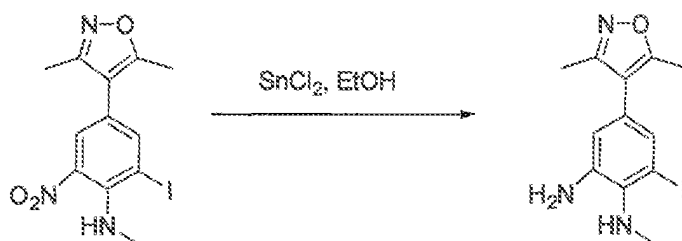
5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Etapa 1: 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina



A un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (1000 mg, 2,78 mmol, 1 eq.) se añadieron DMF (1,5 ml, 0,2 M), carbonato de cesio (1,4 g, 4,17 mmol, 1,5 eq.) y yodometano (260 µl, 4,17 mmol, 1,5 eq.). Después de una hora, la reacción se interrumpió con agua y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para formar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina (615 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 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).

LCMS (m/z + 1) 373.

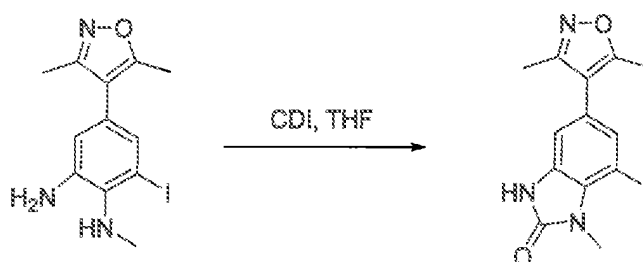
Etapa 2: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 5 A un vial de microondas que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-N-metil-6-nitroanilina (610 mg, 1,64 mmol, 1 eq.) se añadieron EtOH (12 ml, 0,25 M) y cloruro de estaño (II) (622 mg, 3,28 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó durante 30 min a 110 °C. A continuación, la reacción se agitó en una solución 2 N de NaOH durante 20 minutos y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para formar 4-
- 10 (3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2- diamina.

LCMS (m/z + 1) 344,02.

Etapa 3: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

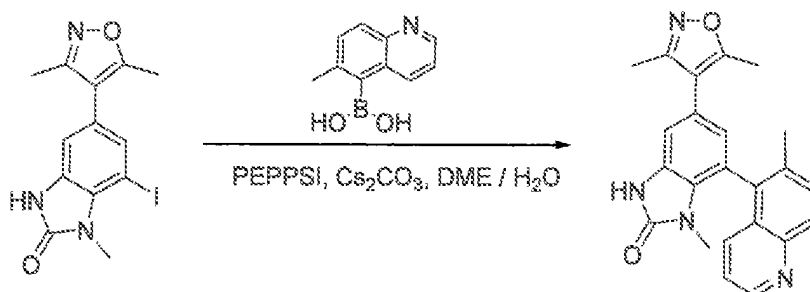
15



- A un matraz que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2-diamina (299 mg, 0,87 mmol, 1 eq.) se añadieron THF (8 ml) y CDI (282 mg, 1,74 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido se trituró con dietil éter para formar 5-
- 20 (3,5- dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo claro.

LCMS (m/z + 1) 370,00.

25 Etapa 4:

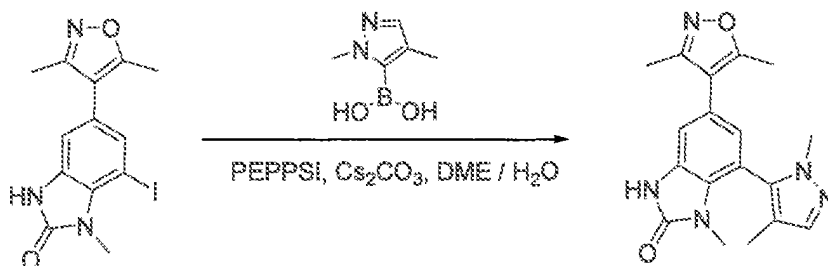


- A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (51 mg, 0,27 mmol, 2,5 eq.), Cs₂CO₃ (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) en DME-H₂O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 2 h, la reacción se completó. Después de un período de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por HPLC
- 30 en fase inversa para formar el compuesto del título.
- 35

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,5,4,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 385,23.

5 Ejemplo 120

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



10

A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilborónico (72 mg, 0,32 mmol, 3 eq.), Cs_2CO_3 (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.) y catalizador PEPPSITM-IPr (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y DME- H_2O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 1 h, la reacción se completó. Después de un período de refrigeración, la reacción se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua, NH_4Cl saturado. Después de secado con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación del residuo se llevó a cabo por HPLC en fase inversa para formar el producto deseado.

15

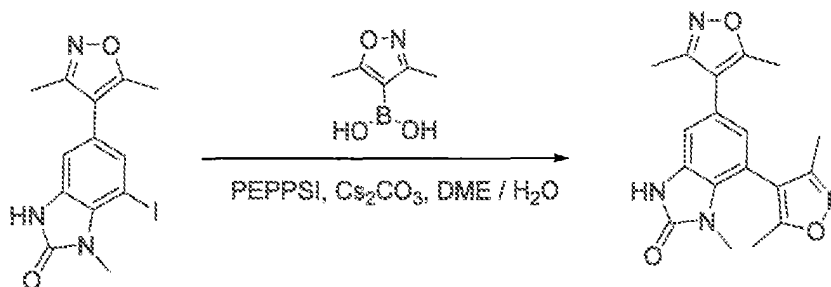
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 90 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 7H), 1,95 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 338,19.

20

Ejemplo 121

5,7-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

25

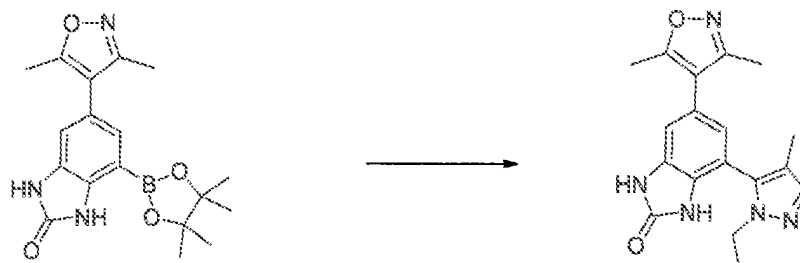


A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (72 mg, 0,32 mmol, 3 eq.), Cs_2CO_3 (141 mg, 0,43 mmol, 4 eq.), catalizador PEPPSITM-IPr (8 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.) y DME- H_2O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 1 h, la reacción se completó. Después de un período de refrigeración, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua, NH_4Cl saturado. Después de secado con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. La purificación del residuo se llevó a cabo por HPLC en fase inversa para formar el compuesto del título.

30

35

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 14,5$ Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 6H), 2,15 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 339,15.

Ejemplo 122**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

A un vial de microondas que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,11 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-bromo-1-etil-4-metil-1H-pirazol 11 (64 mg, 0,34 mmol, 3 eq.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (9 mg, 0,011 mmol, 0,1 eq.), DBU (101 µl, 6 eq.) y DMSO-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró a presión reducida y se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

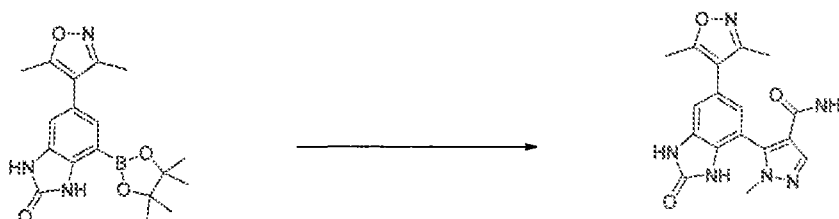
10

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 28,3, 7,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,27 (s, 4H), 1,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H). LCMS (*m/z* + 1) 338,22.

15

Ejemplo 123**5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida**

20



A un vial de microondas que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (130 mg, 0,30 mmol, 2,5 eq.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (23 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) y DBU (253 µl, 1,69 mmol, 6 eq.) y se disolvieron en DMSO-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró al vacío y a continuación se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

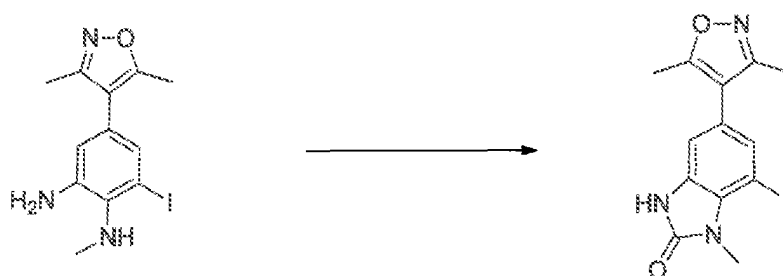
25

LCMS (*m/z* + 1) 352,99. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,04 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 4H), 2,40 (d, *J* = 15,8 Hz, 4H), 2,25 (d, *J* = 16,4 Hz, 4H).

30

Ejemplo 124**1-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

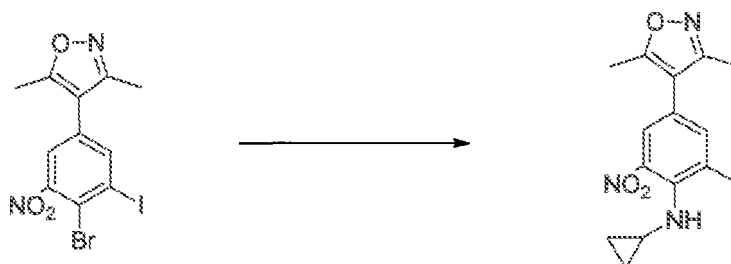
35

Etapa 1: 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodo-N1-metilbenceno-1,2-diamina (1,89 g, 5,5 mmol, 1 eq.) en un tubo de presión se añadieron THF (5 ml) y CDI (2,67 g, 18,5 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar

5 LCMS (m/z + 1) 370,16.

Etapa 2: N-ciclopropil-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina

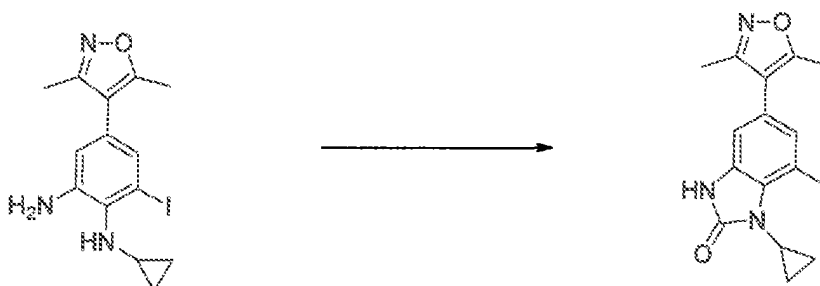


10 A una mezcla de 4-(4-bromo-3-yodo-5-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1 g, 2,36 mmol, 1 eq.) en un tubo de presión se añadieron NMP (10 ml) y ciclopropilamina (982 μ l, 14,2 mmol, 6 eq.). La mezcla se calentó a 130 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía

15 LCMS (m/z + 1) 400,02.

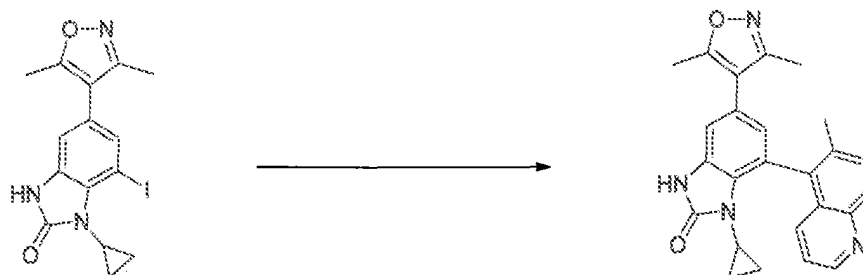
Etapa 3: 1-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20



25 A una mezcla de N1-ciclopropil-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-yodobenceno-1,2-diamina (170 mg, 0,46 mmol, 1 eq.) en un tubo de presión se añadieron THF (5 ml) y CDI (223 mg, 1,38 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC para proporcionar 1-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. LCMS (m/z + 1) 396,3.

Etapa 4:



30 A un vial de microondas que contenía 1-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-yodo-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-ona (25 mg, 0,063 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (71 mg, 0,38 mmol, 6 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq.) y DBU (76 μ l, 0,51 mmol, 8 eq.) y se disolvieron en DMSO-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

35

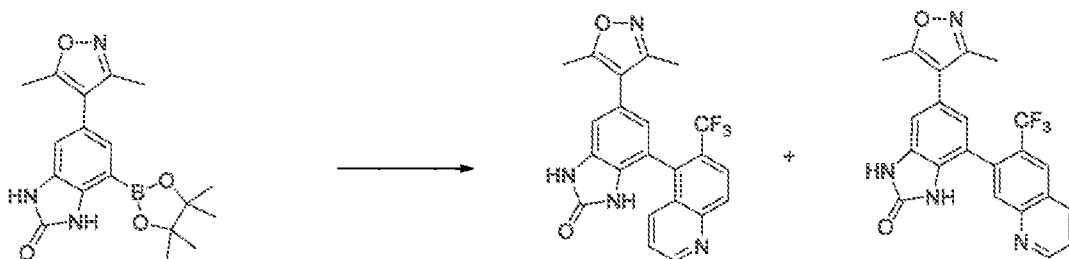
RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,80 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,57 (s, 0H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,93 (dt, $J = 7,0, 3,4$ Hz, 1H). LCMS ($m/z + 1$) 411,24.

5 **Ejemplo 125, y**

Ejemplo 126

10 **6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(trifluorometil)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y**

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(trifluorometil)quinolin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



15 A un vial de microondas que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-cloro-6-(trifluorometil)quinolona (140 mg, 0,56 mmol, 2 eq.), Cs_2CO_3 (450 mg, 1,41 mmol, 5 eq.) y catalizador PEPPSITM-IPr (45 mg, 0,056 mmol, 0,2 eq.) y se disolvieron en DME- H_2O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró al vacío y se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

20 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,00 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,97 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 425,38.

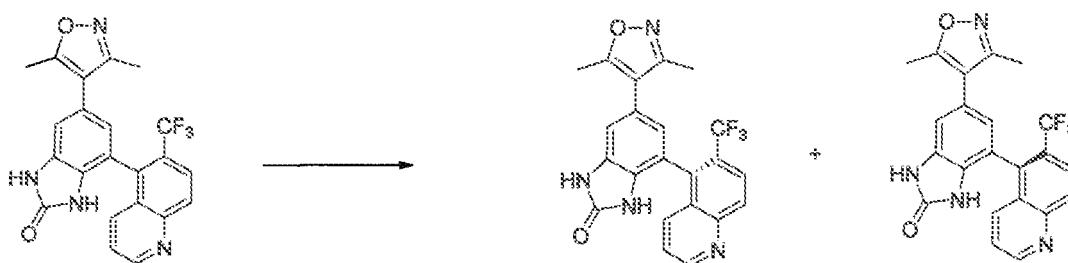
25 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,03 (ddd, $J = 20,6, 4,3, 1,6$ Hz, 1H), 8,69 - 8,48 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 0H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 0H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 0H), 7,72 (dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 0H), 7,12 (dd, $J = 32,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 425,38.

30 **Ejemplo 127 y**

Ejemplo 128

35 **(S)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-(trifluorometil)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y**

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

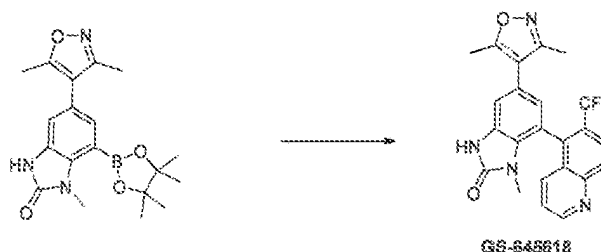


40 El producto en bruto se separó para proporcionar los dos atropisómeros usando una separación por HPLC quiral.

45 RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,00 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,97 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS ($m/z + 1$) 425,38.

Ejemplo 129

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-(trifluorometil)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-bromo-6-(trifluorometil)quinolina (68 mg, 0,24 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (105 mg, 0,33 mmol, 4 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (11 mg, 0,016 mmol, 0,2 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró al vacío y a continuación se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

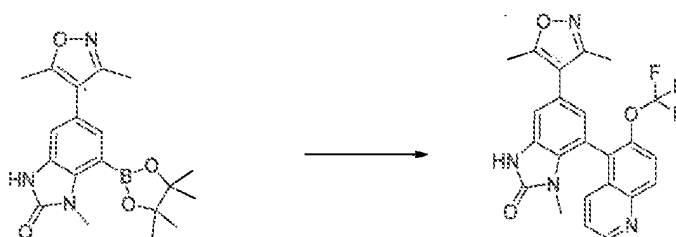
10

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,28 (s, 1H), 8,30 - 8,19 (m, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,5, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,59-7,44 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 4H). LCMS (*m/z* + 1) 385,22.

15

Ejemplo 130

5-(3,5-(dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-(trifluorometoxi)quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



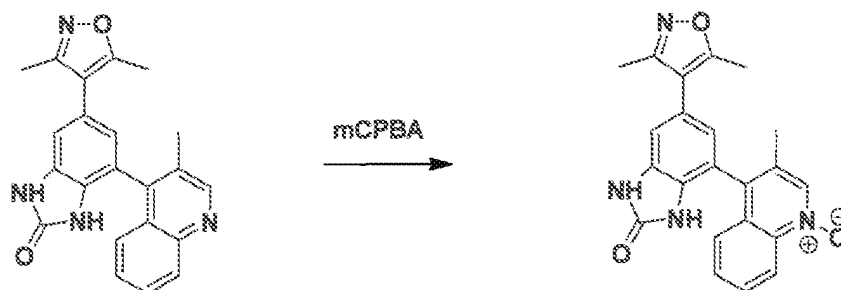
20

A un vial de microondas que contenía 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (52 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-bromo-6-(trifluorometoxi)quinolina (124 mg, 0,42 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (230 mg, 0,70 mmol, 5 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (9,5 mg, 0,014 mmol, 0,1 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró al vacío y a continuación se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

25

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,97 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,11 - 7,83 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -58,53. LCMS (*m/z* + 1) 455,29.

30

Ejemplo 131**1-óxido de 4-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-metilquinolina**

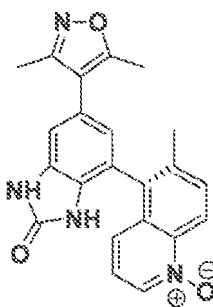
5

Una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-metilquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,08 mmol) y mCPBA (100 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por HPLC en fase inversa.

10

$C_{22}H_{18}N_4O_3$. 387,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 10,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 - 8,56 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,63 (ddd, $J = 8,3, 6,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

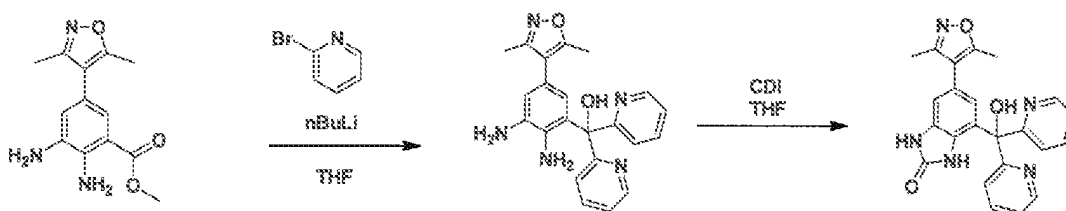
15

Ejemplo 132**1-óxido de (R)-5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolina**

20

$C_{22}H_{18}N_4O_3$. 387,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,63 - 8,48 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,81 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 6H).

25

Ejemplo 133**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

30

Se añadió gota a gota butil litio (solución 1,6 M en hexanos, 24 ml, 38 mmol) durante 20 minutos a una solución de 2-bromopiridina (3,7 ml, 38 mmol en metil-THF (100 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió una solución de 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (2,0 g, 7,7 mmol) en 20 ml de metil-THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se interrumpió con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

35

(90:9:1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) para dar (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol en forma de un polvo de color naranja.

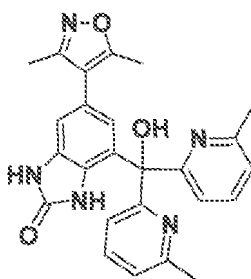
5 Se añadió CDI (1,1 g, 6 mmol) a una solución de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (1,43 g, 3,7 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se sometió a ultrasonidos y se filtró para producir el producto deseado.

10 $C_{23}H_{19}N_5O_3$. 414,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,49 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,58 (dt, J = 8,0, 1,1 Hz, 2H), 7,30 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

15 El siguiente compuesto se prepara de una forma similar a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando bromuro de 2-piridil-6-magnesio:

Ejemplo 134

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

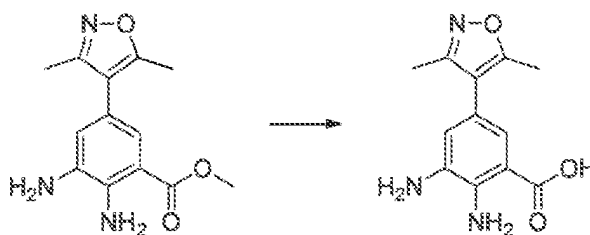


20 **GS-694472** $C_{25}H_{23}N_5O_3$. 442,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,89 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 37,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 135

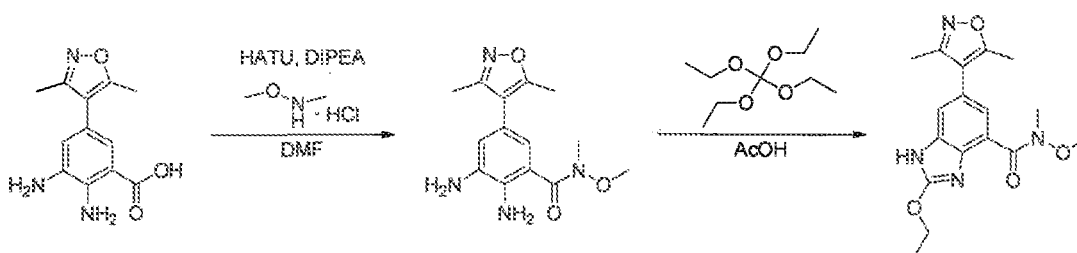
6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 Etapa 1:



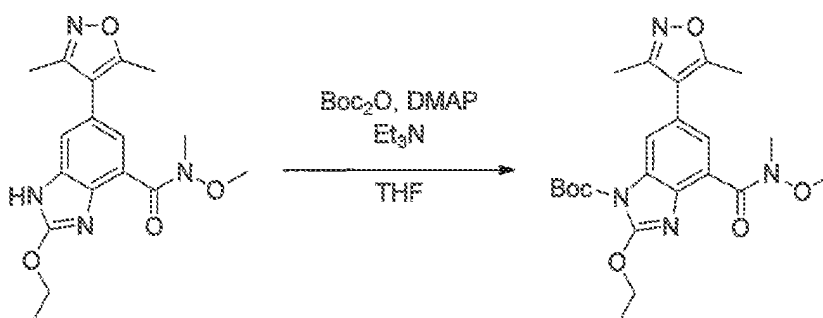
35 Se disolvió éster de metilo (25 g, 0,096 mol) en una mezcla de MeOH (400 ml) y NaOH 1 M (200 ml), se unió un condensador de aire y la reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó a continuación en una cantidad mínima de agua y se neutralizó con HCl 1 M hasta pH 6-7. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se recogió en MeOH, y se concentró al vacío para dar ácido 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoico en forma de un polvo de color pardo. El material se usó sin purificación adicional.

40 $C_{12}H_{13}N_3O_3$ 248,1 (M + 1).

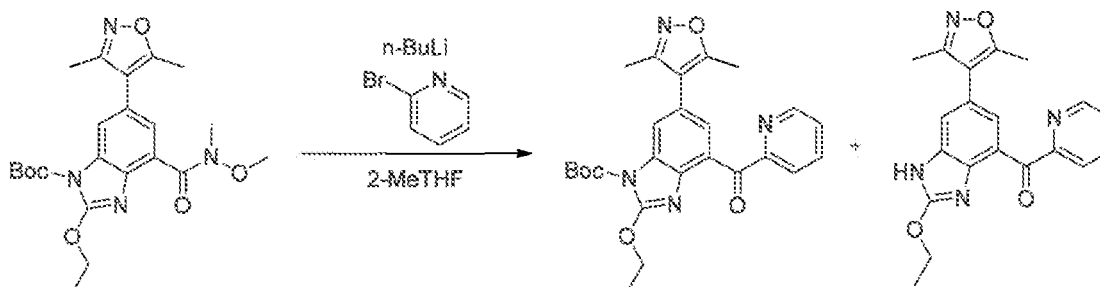


Se disolvió ácido 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoico (22 g, 0,089 mol) en DMF (C = 3,0 M) y se añadieron HATU (1,3 eq.), DIPEA (7 eq.), y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,5 eq.) en una porción y la reacción se mantuvo en agitación en atmósfera de aire a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó una vez con NaHCO₃ y tres veces con solución salina saturada. El producto en bruto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un polvo de color pardo claro.

Se disolvió 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metilbenzamida (25 g, 0,086 mol) en una mezcla 1:1 (32 ml en total) de tetraetilortocarbonato y AcOH y se mantuvo en agitación en atmósfera de aire a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a temperatura ambiente y el residuo en bruto se disolvió en EtOAc. La solución se lavó tres veces con bicarb, una vez con agua, y la fase orgánica se concentró al vacío para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida en forma de un aceite oscuro. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

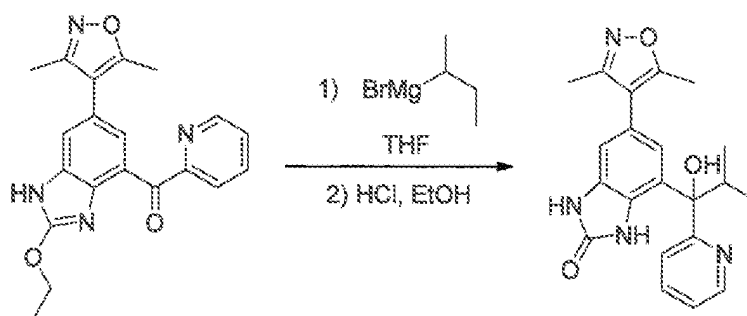


Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (23 g, 0,067 mol) en THF (80 ml, 1,0 M) y se añadieron Boc₂O (2 eq.), DMAP (0,4 eq.), y trietilamina (3,5 eq.) a la mezcla de reacción y se mantuvieron en agitación en atmósfera de aire a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (80-100 % de EtOAc/hex) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (%) en forma de un polvo de color blanco.



Se disolvió 2-bromopiridina (4,5 mmol, 2 eq.) en 2-MeTHF (C = 0,15 M) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M, 2 eq.) a la solución durante 15 minutos y la reacción se mantuvo en agitación a -78 °C durante 1 hora. Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,25 mmol) en una cantidad mínima de 2-MeTHF y se añadió a la reacción mediante una jeringa en una porción y a continuación la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con solución salina saturada, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 29 %) en forma de

un polvo de color amarillo y (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (460 mg, 56 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

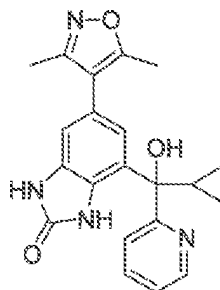


5 Se disolvió (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (20 mg, 0,055 mmol) en THF seco (0,55 ml) en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota bromuro de secbutilmagnesio (1,0 M en THF, 0,27 ml, 0,28 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(piridin-2-il)butan-1-ol. El compuesto intermedio se recogió en 0,5 ml de EtOH y 0,3 ml de HCl/dioxano 4,0 M y se calentó a 65 °C durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado.

15 $C_{22}H_{24}N_4O_3$ 393,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,64 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 2,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 5H), 0,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 136

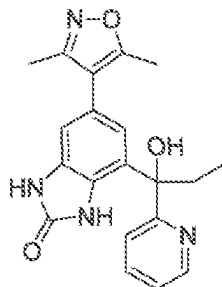
20 **4-(ciclopropil(hidroxi)piridin-2-il)metil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**



25 Se disolvió (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (40 mg, 0,11 mmol) en THF seco (1,1 ml) y se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en dietil éter, 1,1 ml, 0,55 mmol) a ta y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 minutos. La reacción se interrumpió con agua, se concentró, y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio ciclopropil(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol que se recogió en 1,0 ml de EtOH y 0,7 ml de HCl/dioxano 4,0 M y se calentó durante 2 horas a 65 °C. A continuación, la reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

30 $C_{21}H_{20}N_4O_3$ 377,3 (M + 1).

35 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,66 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 0,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 0,29 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 137**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

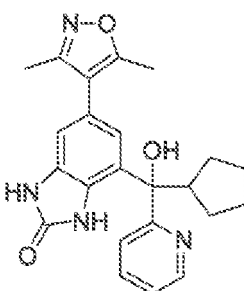
5

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (20 mg, 0,055 mmol) en THF seco (0,5 ml) y se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (1,0 M, 0,27 ml, 0,27 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a t.a. durante 10 minutos y a continuación se añadió una mezcla de EtOH (1 ml) y HCl/dioxano 4,0 M (0,5 ml) y la reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

10

$C_{20}H_{20}N_4O_3$ 365,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,42 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 138**4-(ciclopentil(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

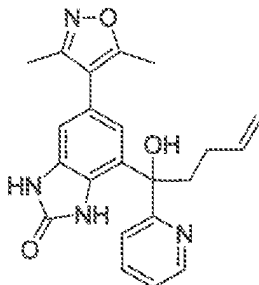
20

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de ciclopentilmagnesio (2,0 M, 0,14 ml, 0,28 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 minutos y a continuación se interrumpió con agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron. El residuo se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M (0,75 ml) y se calentó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

25

$C_{23}H_{24}N_4O_3$. 405,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,55 (dd, $J = 11,5, 5,4$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,12 (s, 1H).

30

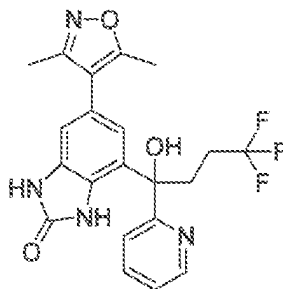
Ejemplo 139**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-1-(piridin-2-il)pent-4-en-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

Se recogió magnesio metálico (20 mg, 0,82 mmol) en THF (1,5 ml) y se añadió gota a gota (bromometil)ciclopropano (100 mg, 0,71 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 h. A continuación se añadió gota a gota bromuro de (ciclopropilmetil)magnesio (0,5 M, 0,83 ml, 0,41 mmol) a una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) que se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 10 min, se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M (0,75 ml) y se calentó durante 2 horas a 65 °C. A continuación, la reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

$C_{22}H_{22}N_4O_3$. 391,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,82 (dd, $J = 9,8, 7,0$ Hz, 1H), 5,00-4,85 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H).

20

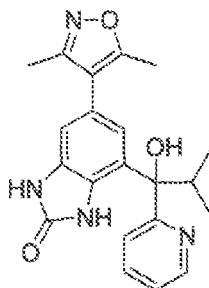
Ejemplo 140**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de (3,3,3-trifluoropropil)magnesio (0,5 M, 0,55 ml, 0,28 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron. El residuo se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M (0,75 ml), se calentó a 65 °C durante dos horas, se concentró, y a continuación se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

$C_{21}H_{19}F_3N_4O_3$ 433,4 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,60 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 4H), 2,16 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

35

Ejemplo 141**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

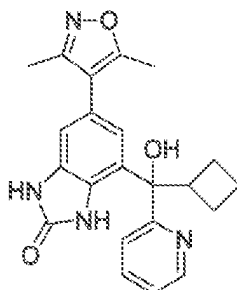
5

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (2,0 M, 0,14 ml, 0,28 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron. El residuo se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M (0,75 ml), se calentó a 65 °C durante dos horas, se concentró, y a continuación se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

15 $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 379,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 10,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (d, J = 1,7 Hz, 0H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 0H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,65 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

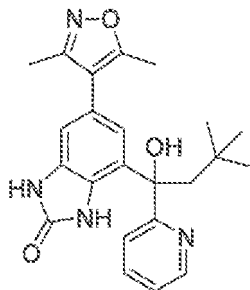
Ejemplo 142

20

4-(ciclobutil(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

25 Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de ciclobutilmagnesio (0,5 M, 1,1 ml, 0,55 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron, y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio ciclobutil(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol. El compuesto intermedio se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M y se calentó a 65 °C durante 2 horas, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

35 $C_{22}H_{22}N_4O_3$ 391,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1H), 9,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (c, J = 9,1 Hz, 1H), 1,67 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 1,44 (c, J = 6,2,3,9 Hz, 1H).

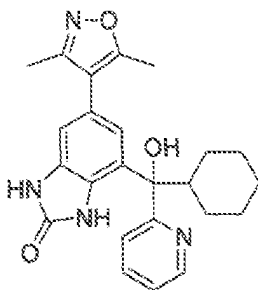
Ejemplo 143**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1-(piridin-2-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de neopentilmagnesio (1,0 M, 0,55 ml, 0,55 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron, y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio 1-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,3-dimetil-1-(piridin-2-il)butan-1-ol. El compuesto intermedio se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4,0 M y se calentó a 65 °C durante 2 horas, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

15

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ 407,3 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 0,79 (s, 9H).

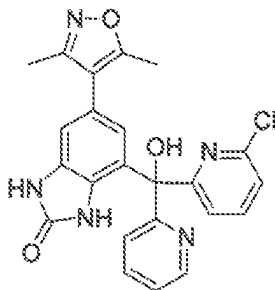
Ejemplo 144**4-(ciclohexil(hidroxi)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (50 mg, 0,14 mmol) en THF seco (1,4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de ciclohexilmagnesio (2,0 M, 0,21 ml, 0,41 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min y a continuación se interrumpió con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron, y se purificaron por HPLC en fase inversa para dar el compuesto intermedio ciclohexil(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol. El compuesto intermedio se recogió en EtOH (1,5 ml) y 0,2 ml de HCl concentrado y se calentó a 65 °C durante 2 horas y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

35

$C_{24}H_{26}N_4O_3$ 419,8 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,77 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,3, 5,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00-1,72 (m, 5H), 1,55 - 1,33 (m, 5H).

Ejemplo 145**4-((6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

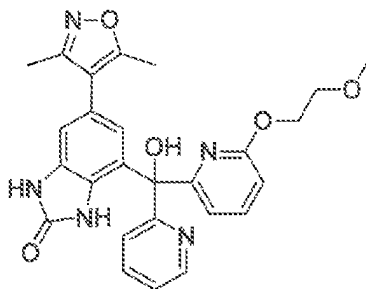
A una solución de 2-bromo-6-cloropiridina (83 mg, 0,43 mmol) en 2-MeTHF (1,5 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M, 0,27 ml, 0,43 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 40 min. Se añadió una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (100 mg, 0,22 mmol) en 2-MeTHF (0,5 ml) a la reacción y la reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 10 min a -78 °C y a continuación se interrumpió con agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (51 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. El sólido (26,5 mg, 0,055 mmol) se recogió en EtOH (1 ml) y HCl/dioxano 4 M (0,5 ml) y se calentó durante dos horas a 65 °C y a continuación se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo amarillo pálido.

$C_{23}H_{18}ClN_5O_3$ 448,9 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 - 10,72 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

20

Ejemplo 146**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-(2-metoxietoxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

25



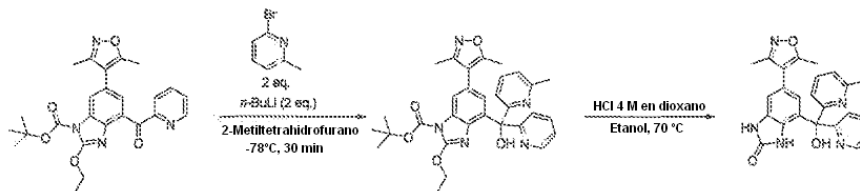
Se disolvió 2-metoxietanol (25 mg, 0,33 mmol) en THF (0,5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (8 mg, 0,33 mmol) en una porción y la reacción se dejó que llegara a ta y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió 4-((6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,04 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOH (1,5 ml) y HCl/dioxano 4 M (0,5 ml) y se calentó durante 2 horas a 60 °C. La reacción se enfrió a ta y se filtró para retirar la sal de sodio. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de una película de color pardo.

30

35

$C_{26}H_{25}N_5O_5$ 488,5 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81- 6,72 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,10 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

40

Ejemplo 147**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 2 bocas, se enfrió una solución de 6-bromo-2-picolina (28,6 mg, 0,177 mmol) en 2 ml de 2-metiltetrahidrofurano a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona mientras se mantenía en agitación en atmósfera de nitrógeno. A esta solución en agitación, se añadió gota a gota una solución 1,42 M de n-butil litio en hexanos (0,12 ml, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 mg, 0,0752 mmol) en una solución de 1 ml de 2-metiltetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que la reacción se interrumpiera con solución salina saturada y se diluyera con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron. C₃₁H₃₃N₅O₅. 556,1 (M + 1).

10

15

El compuesto intermedio en bruto se recogió en 2 ml de etanol y se transfirió a un vial de microondas. Se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,10 ml, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 1 hora o hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el producto se aisló por HPLC preparativa en forma de un aceite de color amarillo.

20

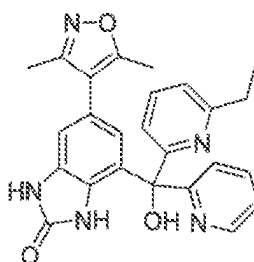
C₂₄H₂₁N₅O₃. 428,0 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (ddd, *J* = 5,3, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 2H), 7,92 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

25

Ejemplo 148**6-(3,5-dimetilisoxal-4-il)-4-((6-etilpiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

30

Se usó un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 162 para producir el compuesto intermedio (C₃₂H₃₅N₅O₅. 570,1(M + 1)), que se tomó directamente de la etapa de desprotección para producir un aceite de color amarillo.



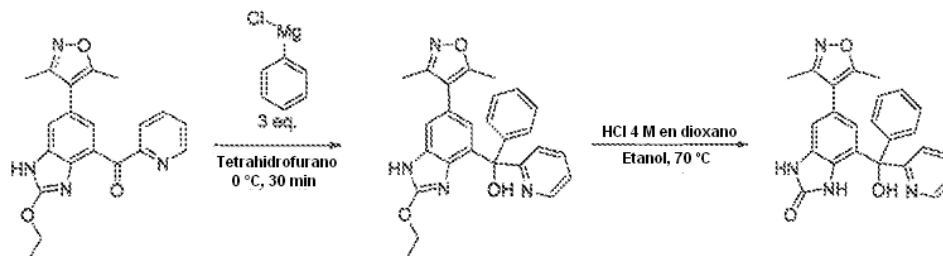
35

C₂₅H₂₃N₅O₃. 442,0 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,75 - 8,68 (m, 1H), 8,29 (td, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (ddd, *J* = 7,7, 5,4, 1,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,00 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

40

Ejemplo 149

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(fenil)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 2 bocas, se enfrió una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)metanona (31,5 mg, 0,0870 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano a 0 °C mientras se mantenía en agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2 M de cloruro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,13 ml, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se concentraron y se tomaron directamente de la etapa de desprotección. $C_{26}H_{24}N_4O_3$, 441,1 (M + 1).

10

El compuesto intermedio en bruto se disolvió en 3 ml de etanol y se transfirió a un vial de microondas. Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,10 ml, 0,40 mmol) y el vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto se aisló por HPLC preparativa en forma de un sólido de color blanco.

15

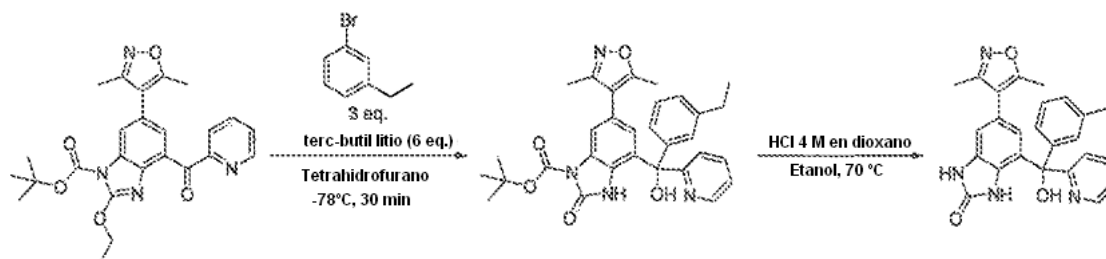
$C_{26}H_{24}N_4O_3$. 413,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,80 (ddd, $J = 5,6, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,38 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 7,8, 5,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

20

Ejemplo 150

25

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((-3-etilfenil)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 2 bocas, se enfrió 1-bromo-3-etilbenceno (43,2 mg, 0,233 mmol) a -78 °C en 2 ml de tetrahidrofurano mientras se mantenía en agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 1,47 M de terc-butil litio en pentano (310 μ l, 0,456 mmol) y la reacción se mantuvo en agitación durante 15 minutos. A una solución de 1 ml de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (35,0 mg, 0,0757 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se mantenía en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos o hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se interrumpió lentamente con solución salina saturada y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron.

30

35

El compuesto intermedio en bruto se disolvió en 1 ml de etanol y se transfirió a un vial de microondas antes de que se añadiera ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,100 ml, 0,400 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante una hora o hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se aisló por HPLC preparativa para producir el compuesto del título.

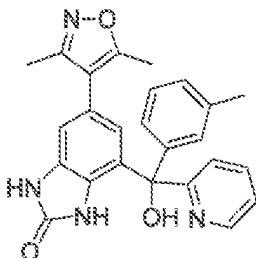
40

$C_{26}H_{24}N_4O_3$. 441,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,89 - 8,81 (m, 1H), 8,58 (td, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (ddd, $J = 7,4, 5,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,69 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

45

Ejemplo 151**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-(hidroxi(piridin-2-il)(m-tolil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

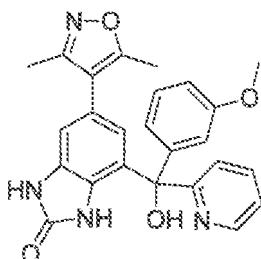
- 5 Se usó un procedimiento similar al usado para el Ejemplo 165 para producir el compuesto intermedio ($C_{27}H_{26}N_4O_3$, 455,1 (M + 1)) que se tomó inmediatamente de la etapa de desprotección para producir un sólido de color amarillo (7,7 mg, 23 %).



- 10 $C_{25}H_{22}N_4O_3$. 427,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,87 (dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,61 (td, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 152**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(3-metoxifenil)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

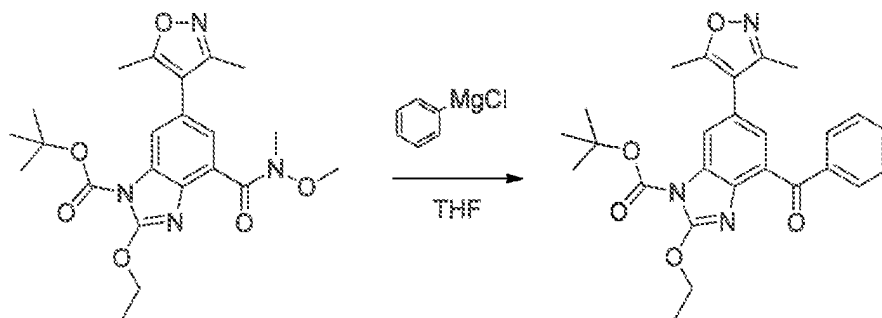
- 20 Se usó un procedimiento similar al usado para sintetizar el compuesto del Ejemplo 166 para producir el producto en forma de un sólido de color blanco.



- 25 $C_{25}H_{22}N_4O_4$. 443,0 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,67 (m, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

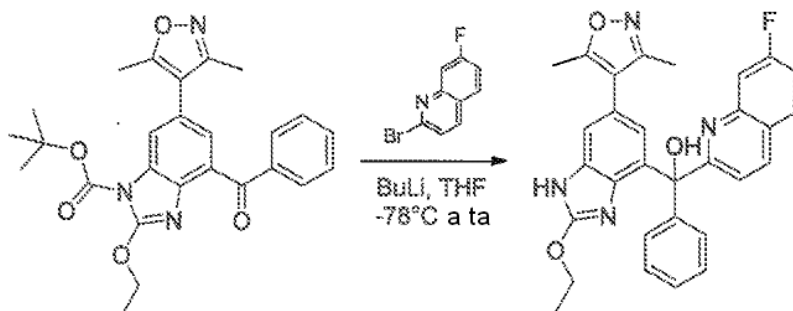
Ejemplo 153

- 30 **Preparación de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((7-fluoroquinolin-2-il)(hidroxi)(fenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

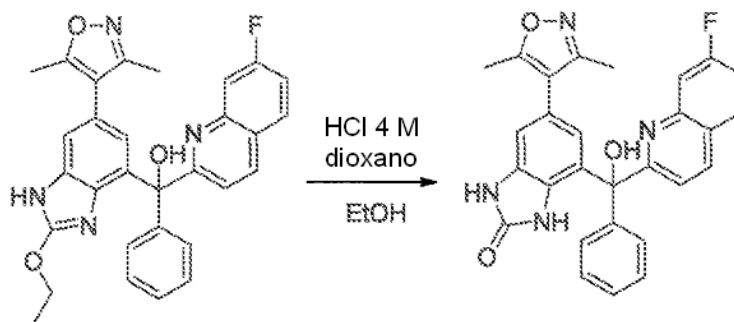


Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en THF (3 ml). A la solución se añadió una solución de cloruro de fenilmagnesio (2 M en THF, 0,508 mmol, 0,254 mmol) a -78°C , y después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 17 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

10 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. MS. m/z 462,2 (M + 1).



15 A una solución de 7-fluoro-2-bromoquinolina (54,1 mg) en THF (2 ml) se añadió BuLi (1,6 M, 0,25 ml) a -78°C . Después de 5 min, se añadió una solución de fenil cetona (60,0 mg) en THF (1 ml) a -78°C . La reacción se dejó calentar inmediatamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se trató con TFA para escindir el grupo Boc. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (18,0 mg). 4-Benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. MS. m/z 509,2 (M + 1).

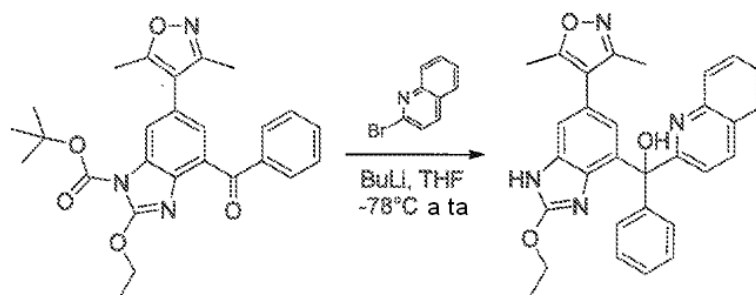


25 Se disolvió 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (18,0 mg) en EtOH (2 ml) y HCl/dioxano 4 M (2 ml). La solución se calentó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml). Todo se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 7:1 a 3:1) para dar 4-benzoil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

30 $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$. MS. m/z 481,1 (M + 1). RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,31 (1, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 154

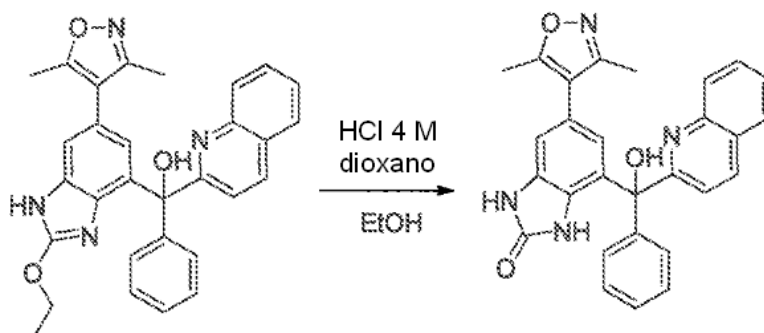
6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(fenil)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(fenil)(quinolin-2-il)metanol de una forma similar a 4-benzoil-6(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo.

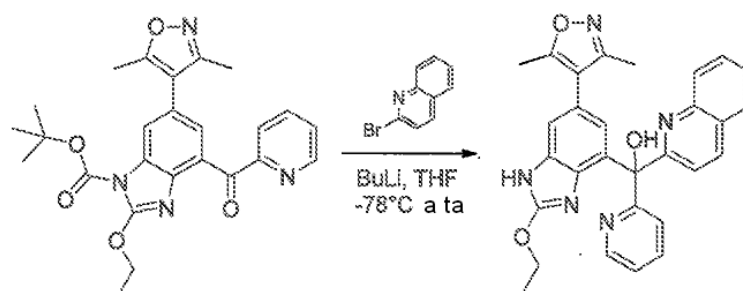
10 $C_{30}H_{26}N_4O_3$. MS. m/z 491,2 (M + 1).



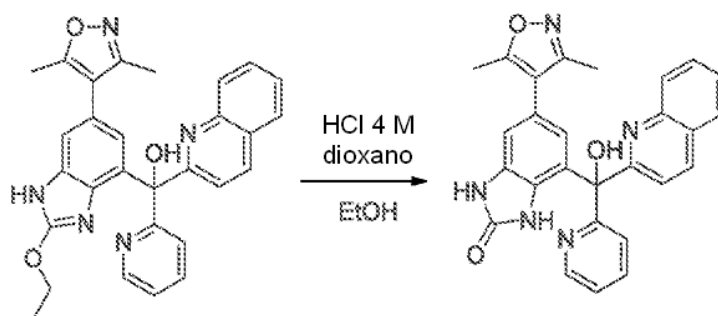
15 $C_{28}H_{22}N_4O_3$. MS. m/z 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 155

20 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)4-(hidroxi(piridin-2-il)(quinolin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



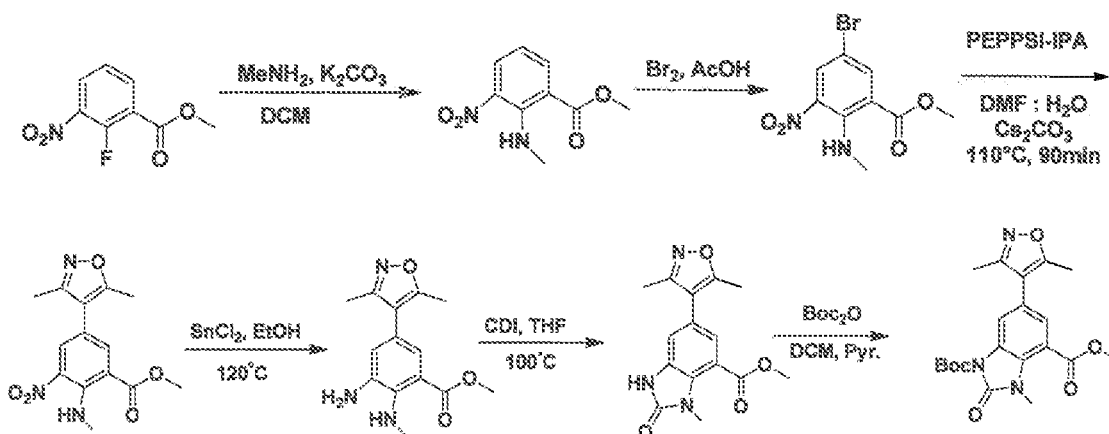
25 Se sintetizó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il(piridin-2-il)(quinolin-2-il)metanol de una forma similar a 4-benzoil-6(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. $C_{29}H_{25}NO_3$. MS. m/z 492,2 (M + 1).



5 $C_{28}H_{22}N_4O_3$, MS, m/z 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,78 (dd, $J = 6,6, 1,0$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,47 (td, $J = 8,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 3H), 8,00 - 7,83 (m, 3H), 7,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 156

10 **6(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo**



15 Se disolvió 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (25 g, 0,126 mol) en DCM (400 ml) y a esto se añadió carbonato potásico (34,7 g, 0,25 mol) seguido de metilamina (20,63 ml, 0,5 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Tras la finalización, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x) y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

20 Se disolvió 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (25,5 g, 0,121 mol) en ácido acético (100 ml) y DCM (40 ml). En un matraz separado, se disolvió bromo (7,46 ml), 0,15 mol) en ácido acético (15 ml). A continuación, la primera solución se añadió lentamente a la solución de bromo mediante un embudo de adición y la reacción se agitó durante 90 minutos. En este momento la reacción se vertió en hielo (200 g). Después de que se hubiera fundido hielo, se añadió DCM y la reacción se extrajo con DCM (3 x), se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-(metil-amino)-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un sólido de color naranja vivo.

30 Se mezclaron conjuntamente 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (20,1 g, 96,5 mmol), 3,5-dimetil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (24,82 g, 111,25 mmol), catalizador PEPPSI[®]-IPr (2,63 g, 3,86 mmol), carbonato de cesio (67,96 g, 208,59 mmol), 1,2-dimetoxietano (100 ml) y agua (30 ml) y la solución se desgasificó durante 5 minutos antes de calentarse a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se diluyó con EtAc y agua y se extrajo con EtAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y a continuación solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtAc/Hex como eluyente para obtener 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (20,5 g, 96 %).

35 A 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (2000 mg, 6,55 mmol) se añadieron cloruro estannoso (3726,66 mg, 19,65 mmol) y etanol (100 ml) en un tubo de presión. La suspensión se calentó a continuación en un vaso cerrado herméticamente a 120 °C durante 90 minutos, momento en el que la reacción se

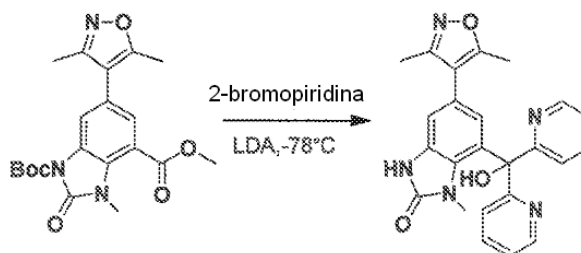
enfrió y a continuación se agitó en una mezcla de EtAc / NaOH 1 N durante 1 hora o hasta la formación de precipitado. El precipitado se filtró y la mezcla en bruto se diluyó en EtAc y agua y se extrajo 3 x con EtAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y a continuación solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo en forma de una espuma oscura (1,1 g, 61 %).

Se agitaron 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo (1,1 g, 4 mmol) y 1,1'-carbonyldiimidazol (1,3 g, 7,99 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en un vaso de presión cerrado herméticamente. La reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo en agitación durante una noche. Al día siguiente, los disolventes se retiraron a presión reducida. El material se suspendió en una cantidad mínima de DCM, se sometió a ultrasonidos y se filtró. Los sólidos se secaron con aire para proporcionar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo-1H-[d]imidazol-4-carboxilato de metilo en forma de un polvo blanquecino (417 mg, 35 %).

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (410 mg, 1,36 mmol) en THF (10 ml) y a esto se añadió dicarbonato de di-terc-butilo 97 % (593,97 mg, 2,72 mmol) seguido de 4-(dimetilamino)piridina (33,25 mg, 0,27 mmol) y finalmente trietilamina (0,57 ml, 4,08 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas, o hasta que se completó. La reacción se diluyó a continuación en EtAc y cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua y solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico antes de evaporarse hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtAc / Hexanos como eluyente) para proporcionar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo en forma de un líquido opaco.

25 Ejemplo 157

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



A un matraz seco purgado con argón se añadieron 5 ml de THF y 2-bromopiridina (0,06 ml, 0,62 mmol). La reacción se enfrió a -78 °C en atmósfera de argón y a continuación se añadió lentamente n-butil litio 1,6 M en hexanos (0,43 ml) durante 10 minutos. Se dejó que se formara la especie de litio durante 30 minutos, momento en el que se añadió lentamente 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-metilo (50 mg, 0,12 mmol) en 0,5 ml de THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos y a continuación se dejó que se calentara. Cuando el vaso de reacción se acercó a 0 °C, se interrumpió con HCl 1 N. La reacción se diluyó con EtAc/H₂O y se basificó con NaOH 1 N hasta neutralidad. La mezcla se extrajo con EtAc (3 x) y a continuación los extractos orgánicos se lavaron con agua y a continuación solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar GS-650721 (110 mg, 21 %).

C₂₄H₂₁N₅O₃; 428,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,57 - 8,50 (m, 2H), 7,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

45 Ejemplos 158,

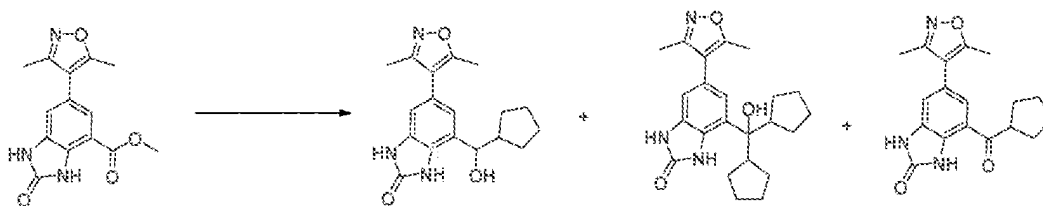
Ejemplo 159, y

50 Ejemplo 160

4-(ciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

4-(diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; y

55 4-(ciclopentanocarbonil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5 A una mezcla que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) y THF (3 ml) se añade cloruro de ciclopentilmagnesio (0,88 ml, 1,46 mmol, 7 eq.) a 0 °C durante 5 min. Después de que se completara, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

10 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,43 (m, 3H), 1,40 (s, 0H), 1,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). LCMS (*m/z* + 1) 328,38.

15 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6,94 --- 6,68 (m, 1H), 2,53 (s, 0H), 2,53 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,84 (dd, *J* = 12,4, 6,4 Hz, 1H), 1,59 - 1,43 (m, 6H), 1,43 -1,31 (m, 2H). LCMS (*m/z* + 1) 396,49.

20 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 -1,89 (m, 4H), 1,71 (td, *J* = 5,4, 3,3 Hz, 4H). LCMS (*m/z* + 1) 326,36.

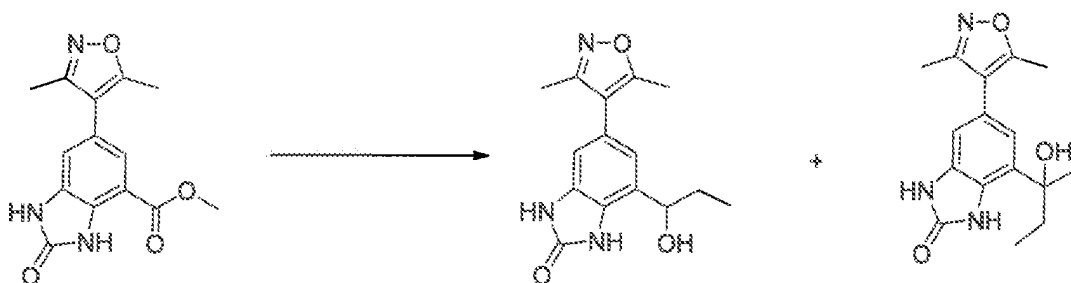
Ejemplo 161 y

20

Ejemplo 162

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-hidroxi-pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y

25 (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo



30 En un matraz que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq.) se añade cloruro de ciclopentilmagnesio (0,88 ml, 1,46 mmol, 7 eq., 1 M en hexanos) a 0 °C durante 5 min. Después de que se completara, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa para obtener GS-646013 y GS-646012. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,07 - 6,91 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,81 (td, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS (*m/z* + 1) 288,15.

35 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). LCMS (*m/z* + 1) 288,29.

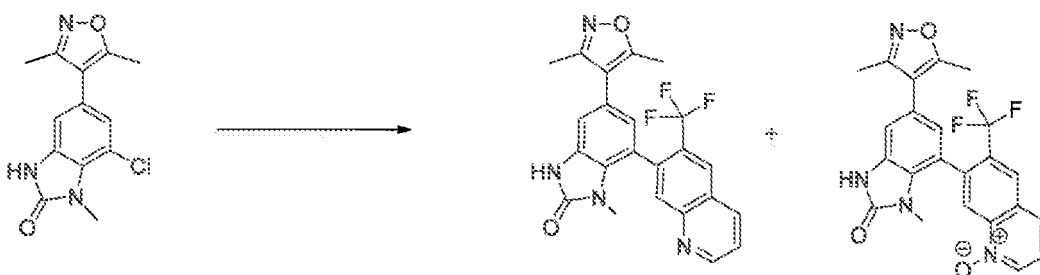
40 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (dd, *J* = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 7H). LCMS (*m/z* + 1) 316,38.

Ejemplo 163 y

Ejemplo 164

5 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-(trifluorometil)quinolin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y

1-óxido de 7-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)quinolina



10

A un vial de microondas que contenía 7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,36 mmol, 1 eq.) se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)quinolona (350 mg, 1,08 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (704 mg, 2,16 mmol, 6 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (98 mg, 0,14 mmol, 0,4 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (4 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró al vacío y se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

15

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,03 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,76 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). LCMS (*m/z* + 1) 439,4.

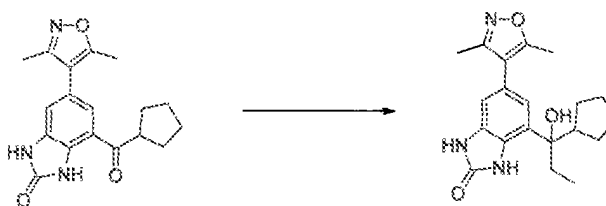
20

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,19 (s, 1H), 8,30 - 8,17 (m, 1H), 8,07 - 7,85 (m, 3H), 7,67 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). LCMS (*m/z* + 1) 455,26.

25

Ejemplo 165

4-(1-ciclopentil-1-hidroxipropil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



30

En un matraz que contenía la cetona (25 mg, 0,077 mmol, 1 eq.) se añade bromuro de etilmagnesio (0,28 ml, 0,28 mmol, 4 eq., 1 M) a 0 °C durante 5 min. Después de que se completara, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

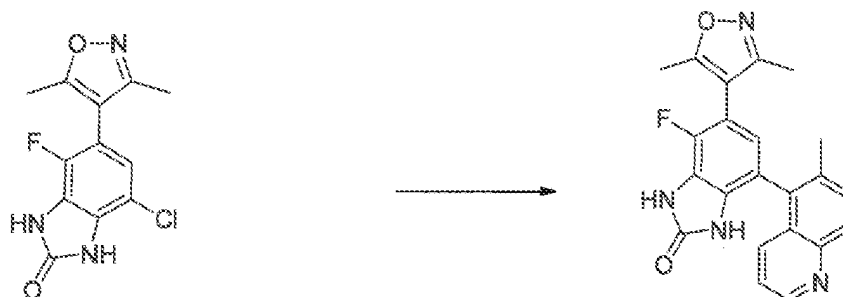
35

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,41 (d, *J* = 16,9 Hz, 4H), 2,25 (d, *J* = 17,0 Hz, 4H), 2,03 - 1,68 (m, 4H), 1,50 (dtd, *J* = 29,4, 15,0, 13,9, 7,8 Hz, 5H), 0,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -136,97 (d, *J* = 6,5 Hz). LCMS (*M* + 1) 355,96.

40

Ejemplo 166

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



5

A un vial de microondas que contenía 7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (16 mg, 0,057 mmol, 1 eq.) se añadieron ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (53 mg, 0,28 mmol, 5 eq.), Cs₂CO₃ (111 mg, 0,34 mmol, 6 eq.) y catalizador PEPPSI™-IPr (7 mg, 0,0011 mmol, 0,2 eq.) y se disolvieron en DME-H₂O (20 ml, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C. Después de 2 h, la reacción se completó. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH₄Cl saturado. Después de secado con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con EtOAc. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa para formar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

10

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,82 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,56 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

20

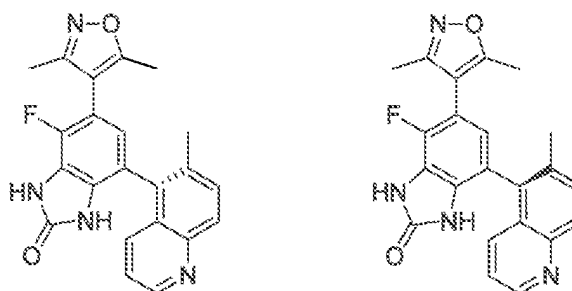
RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -136,97 (d, *J* = 6,5 Hz). LCMS (*m/z* + 1) 389,28.

Ejemplo 167 y

Ejemplo 168

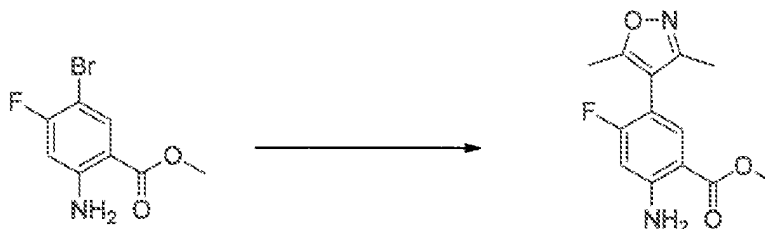
25

(7R y 7S)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



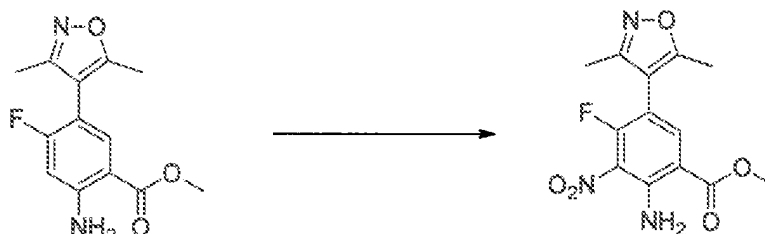
30

El racemato del Ejemplo 166 se separó por cromatografía en columna supercrítica (JASCO SFC) usando DAICEL Ad-H (10 mm x 250 mm, 20 % de MeOH, 15 ml/mm, 40 °C, 15 atm). RT 2,733 min, 1,9 mg (GS-649951). RT 3,742 min, 2,6 mg.

Ejemplo 169**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)4-fluoro-7-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**5 Etapa 1: 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo

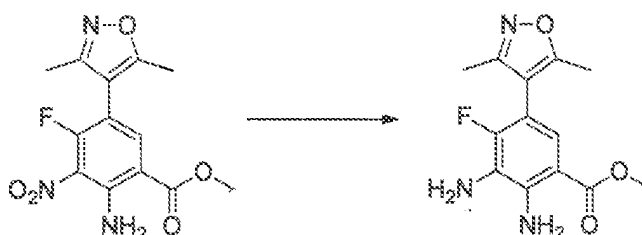
Se añadieron 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (20 g, 80,6 mol) y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (24,2 g, 108,9 mol, 1,35 mmol) a una mezcla de disolventes de 1,2-dimetoximetano (120 ml) y agua (60 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (3120 mg, 4,2 mmol, 0,05 eq.) y Cs₂CO₃ (78,8 g, 241 mol, 3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h en un tubo de presión. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, (100 ml), se lavó con solución salina saturada (50 ml x 2). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna combi-flash (el producto salió con un 50 % de EtOAc/Hexano) para proporcionar 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,79 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,60 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 2,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H). RMN ¹⁹F (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -96,83 - -101,99 (m), -105,54 (d, *J* = 13,8 Hz). LCMS (*m/z* + 1) 265,32.

20 Etapa 2: 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo

A una mezcla de 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo (14 g, 53 mmol, 1 eq.) y TFA (100 ml) se añade lentamente tetrafluoroborato de nitronio (9,1 g, 68,9 mmol, 1,3 eq.). Después de que se completara, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió y a continuación el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con solución salina saturada (30 ml x 2). El disolvente orgánico se evaporó. Se usó 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,07 - 3,85 (m, 5H), 2,46 - 2,34 (m, 4H), 2,31- 2,22 (m, 5H).

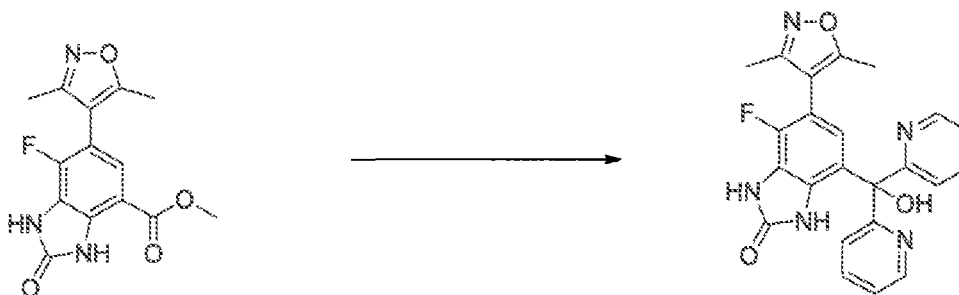
RMN ¹⁹F (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -76,44, -121,12 (d, *J* = 5,7 Hz). LCMS (*m/z* + 1) 310,2.

35 Etapa 3: 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo

A un tubo de presión que contiene 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-3-nitrobenzoato de N-metilo (16,5 g, 53,2 mol, 1 eq.) se añaden EtOH (200 ml) y cloruro de estaño (II) (20,2 g, 107 mol, 2 eq.). La reacción se calentó

durante 3 h a 130 °C. A continuación, la reacción se agitó en una solución 2 N de NaOH durante 20 minutos antes de repartirse entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna ultrarrápida para formar 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo (5700 mg, 39 %). LCMS ($m/z + 1$) 270,2.

5

Etapa 4:

10 Un matraz que contiene 2-bromopiridina (135 μ l, 1,37 mmol, 7 eq.) y THF (3 ml) se enfría a -78 °C antes de añadirse BuLi (0,86 ml, 1,37 mmol, 7 eq.). Después de 30 min, se añade a la mezcla de reacción 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 eq.). Disuelto en THF (2 ml). Después de que se completara, la reacción se interrumpió y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, NH_4Cl saturado. Después de secado con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. Se llevó a cabo una purificación por HPLC en fase inversa.

15

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (dd, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 2H), 8,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 5,3$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). RMN ^{19}F (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,88, -137,06. LCMS ($m/z + 1$) 431,92.

20

Ejemplo 170,**Ejemplo 171, y**

25

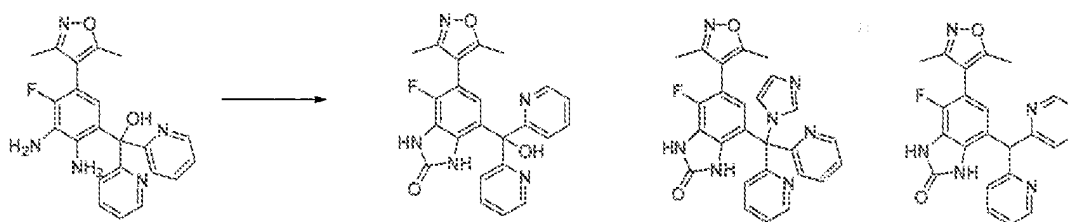
Ejemplo 172

5-(3,5-dimetilisoxazol=14-il)4-fluoro-7-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

7-((1H-imidazol-1-il)di(piridin-2-il)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; y

30

7-(di(piridin-2-il)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



35 Alternativamente, el compuesto del título se preparó a partir de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorofenil)di(piridin-2-il)metanol. A un vial de microondas que contiene (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorofenil)di(piridin-2-il)metanol (50 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) se añaden THF (5 ml) y CDI (30 mg, 0,185 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC.

40

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,65 (ddt, $J = 5,4, 1,6, 0,7$ Hz, 2H), 8,33 - 8,14 (m, 2H), 7,92 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 2H), 7,68 (ddt, $J = 7,3, 5,4, 0,9$ Hz, 2H), 6,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,06 (s, 4H). RMN ^{19}F (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,95, -136,55 (d, $J = 6,2$ Hz).

45

LCMS ($m/z + 1$) 431,92.

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 0H), 8,67 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,96 - 7,79 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 0H), 7,47 (ddd, *J* = 7,7, 4,7, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 0H), 2,23 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H).

5 RMN ¹⁹F (377 MHz, Metanol-*d*₄) δ -77,74, -134,19 (d, *J* = 6,2 Hz). LCMS (*m/z* + 1) 482,17.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (dt, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,50 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 1,44 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 1,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H). RMN ¹⁹F (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -78,29, -128,15, -140,19 (d, *J* = 6,3 Hz). LCMS (*m/z* + 1) 416,19.

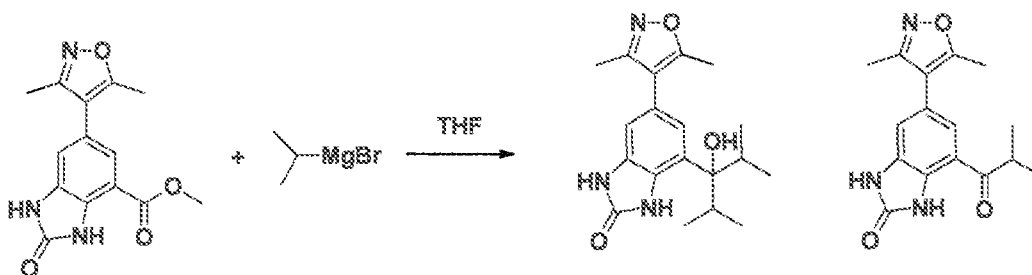
10

Ejemplo 173 y

Ejemplo 174

15 **6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-hidroxi-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y**

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)4-isobutiril-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



20

Se disolvió 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol) en 5 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente seguido de la adición de bromuro de isopropilmagnesio (0,87 ml, 2,0 mmol). La adición de reactivo de Grignard se añadió en intervalos de 1 hasta que se consumió el material de partida. Una vez completa, la mezcla de reacción en bruto se inactivó con agua DI y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron por HPLC.

25

$C_{19}H_{25}N_3O_3$; 344,2 (*m/z* + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (dd, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

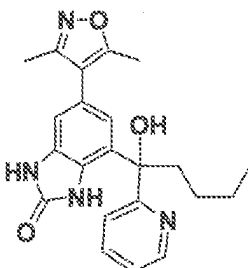
30

$C_{16}H_{17}N_3O_3$; 300,1 (*m/z* + 1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,68 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 175

35

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-1-(piridin-1-il)pentil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

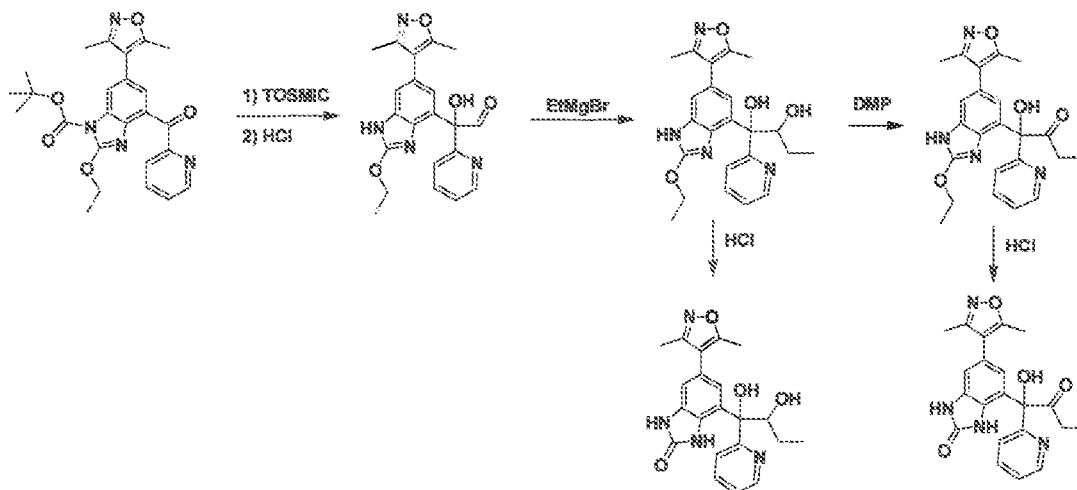


40 Una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo se trató con *n*-BuLi (1,5 eq.) a -78 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos y se interrumpió con HCl 1 M, se concentró, se disolvió en etanol (1 ml) y HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el producto deseado.

45 $C_{22}H_{24}N_4O_3$. 393,1 (*M* + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (s, 1H), 9,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,34 (m, 4H),

2,15 (s, 3H), 1,37 - 1,22 (m, 4H), 1,22 - 1,01 (m, 1H), 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H).

Ejemplo 176



5

Una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, 0,79 mmol) e isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (183,95 mg, 0,94 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió HCl acuoso 1 M (3 ml) y HCl concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para dar 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)acetaldehído,

10

Se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M, 0,61 ml, 1,84 mmol) a una solución de 2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-hidroxi-2-(piridin-2-il)acetaldehído (120 mg, 0,31 mmol) en metil-THF a 0 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M, se concentró y una parte de este material se purificó por HPLC en fase inversa para dar el diastereómero mayoritario 4-(1,2-dihidroxi-1-(piridin-2-il)butil)-6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

15

4-(1,2-dihidroxi-1-(piridin-2-il)butil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

20

$C_{21}H_{22}N_4O_4$. 395,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 - 10,59 (m, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,40 - 1,14 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

25

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (90 mg, 0,24 mmol) a una solución de 4-(1,2-dihidroxi-1-(piridin-2-il)butil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) en una mezcla de diclorometano y THF. La reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa. Una parte de este producto se disolvió en HCl concentrado (0,1 ml) y etanol (1 ml), se calentó a 80 °C durante 3 h y se concentró para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-hidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-il)butil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

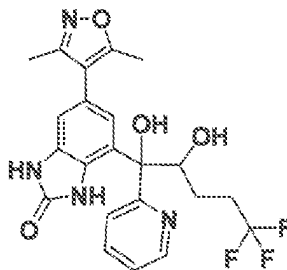
30

$C_{21}H_{20}N_4O_4$. 393,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,62 - 8,39 (m, 1H), 7,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 2,83 (dd, $J = 18,2, 8,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35

Ejemplo 177

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5,5-trifluoro-1,2-dihidroxi-1-(piridin-2-il)pentil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



5

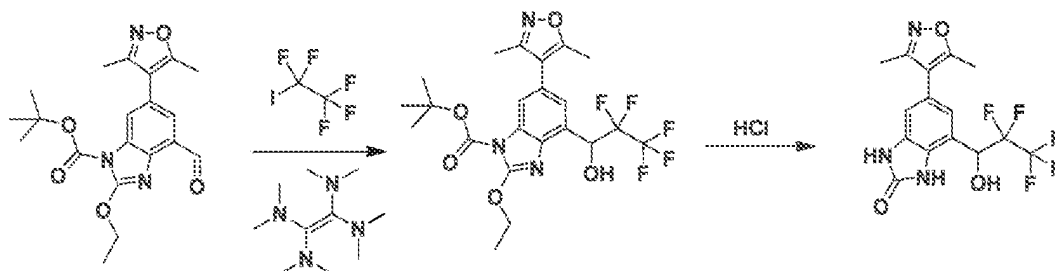
Los dos diastereómeros siguientes se prepararon asimismo usando bromuro de trifluorometiletilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio.

- 10 Diastereómero mayoritario: $C_{22}H_{21}F_3N_4O_4$. 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (m, 2H).

- 15 Diastereómero minoritario: $C_{22}H_{21}F_3N_4O_4$. 463,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,40 (m, 2H) 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,65 (d, J = 15,9 Hz, 2H).

Ejemplo 178

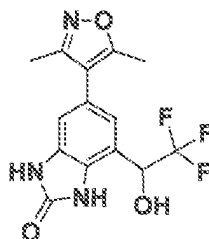
20 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



- 25 Una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol), pentafluoroyodoetano (350 mg, 1,42 mmol) y DMF se enfrió a -15 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetra(dimetilamino)etileno (0,33 ml, 1,42 mmol) y la mezcla de reacción se irradió con una lámpara asolar. Se formó un precipitado espeso y, después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua y la fase orgánica se concentró y se disolvió en etanol (3 ml) y HCl 4 M en dioxano (1 ml) y se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para dar el producto deseado en forma de un polvo de color blanco.

- 30 $C_{15}H_{12}F_5LN_3O_3$. 378,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,14 - 6,64 (m, 3H), 5,64 - 5,45 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

35

Ejemplo 179**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

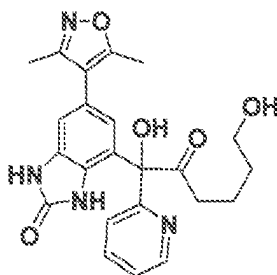
5

El siguiente compuesto se preparó asimismo a partir de trifluoroyodometano para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un polvo de color blanco.

- 10 $C_{14}H_{12}F_3N_3O_3$. 328,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 - 10,85 (m, 1H), 10,82 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 13,1, 3,6$ Hz, 2H), 5,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3R).

Ejemplo 180**15 4-(1,6-dihidroxi-2-oxo-1-(piridin-2-il)hexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

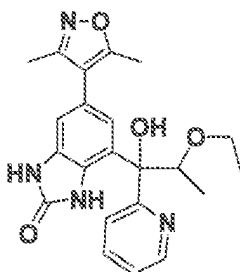
El siguiente compuesto se aisló como producto secundario de la serie de reacciones anterior:



20

$C_{23}H_{24}N_4O_5$. 437,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,85 - 5,77 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,82 (ddd, $J = 17,9, 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 2H), 1,29 (td, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 2H).

25

Ejemplo 181**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-etoxi-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

30

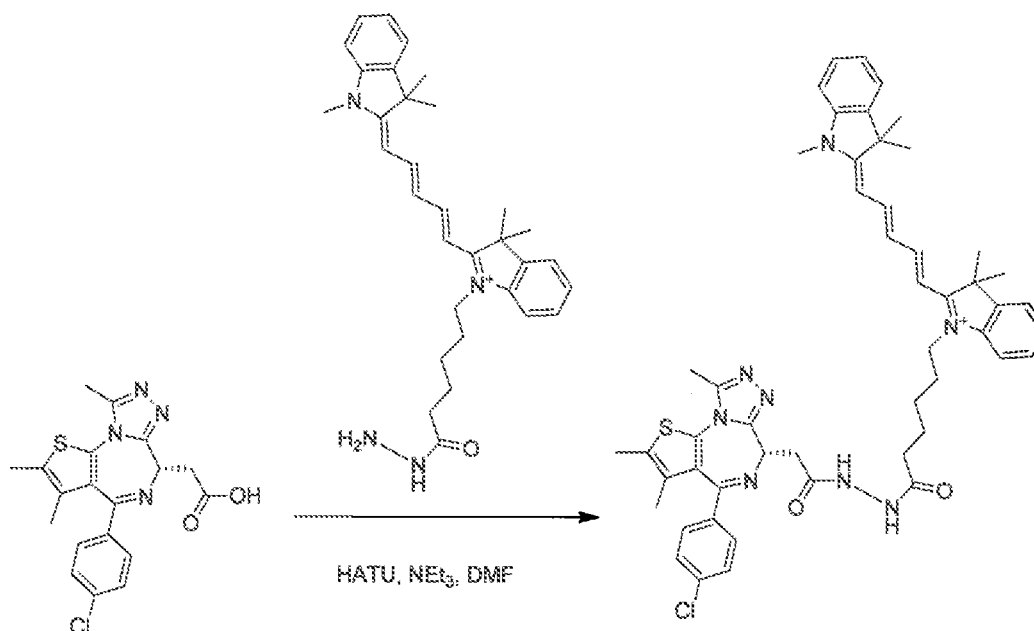
Preparado de forma análoga para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona usando etil vinil éter en lugar de 2,3-dihidro-2H-pirano.

- 35 $C_{22}H_{24}N_4O_4$. 409,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,69 - 8,55 (m, 1H), 7,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,50 (c, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,02 - 0,85 (m, 6H).

Ejemplo 182

1-(6-(2-(2-((6S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetil)hidrazinil)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-2-((1E,3E,5E)-5-(1,3,3-trimetilindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-3H-indol-1-io

5



Se disolvió ácido 2-((6S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acético (7 mg, 0,018 mmol) en 1 ml de DMF, a la solución se añadió HATU (10 mg, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, y a continuación se añadió a la mezcla de reacción 1-(6-(2-(2-((6S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetil)hidrazinil)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-2-((1E,3E,5E)-5-(1,3,3-trimetilindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-3H-indol-1-io (5 mg, 0,009 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó a continuación, y el residuo se purificó por HPLC Prep. para proporcionar 3,6 mg del producto 1-(6-(2-(2-((6S)-4-(4-clorofenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetil)hidrazinil)-6-oxohexil)-3,3-dimetil-2-((1E,3E,5E)-5-(1,3,3-trimetilindolin-2-iliden)penta-1,3-dien-1-il)-3H-indol-1-io.

15

$C_{51}H_{56}ClN_8O_2S$. 879,4 (M - 1). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18-7,10 (m, 2H), 6,44-6,38 (m, 4H), 6,35-6,28 (m, 4H), 6,22-6,17 (m, 5H), 5,58-5,45 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,82-0,65 (m, 4H), 0,62-0,60 (m, 12H), 0,54-0,48 (m, 2H).

20

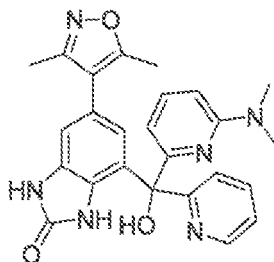
Ejemplo 183

4-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)(hidroxi)piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

25

Se usó un procedimiento similar al que se usó para 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-metilpiridin-2-il)piridin-2-il)metil)-1H-benzo-[d]imidazol-2(3H)-ona, usando 6-bromo-2-N,N-dimetilaminopiridina como material de partida para producir el compuesto intermedio ($C_{32}H_{36}N_6O_5$, 585,2 (M + 1)), que se tomó directamente de la etapa de desprotección para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

30

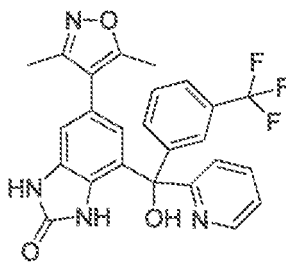


$C_{25}H_{24}N_6O_3$. 457,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,78 (ddd, $J = 5,4, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,30 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 8,03 (dt, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,9, 7,4$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 7,7, 5,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,20 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

5

Ejemplo 184**6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-2-il)(3-(trifluorometil)fenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

10 Se usó un procedimiento análogo a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona para sintetizar el compuesto intermedio ($C_{32}H_{31}F_3N_4O_5$, 609,2 (M + 1)) que se tomó inmediatamente de la etapa de desprotección para producir un sólido de color amarillo.

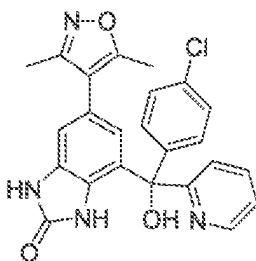


15

$C_{25}H_{19}F_3N_4O_3$. 481,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,77-8,69 (m, 1H), 8,22 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (ddt, $J = 9,2, 6,6, 3,1$ Hz, 3H), 7,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 185**4-((4-clorofenil)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**

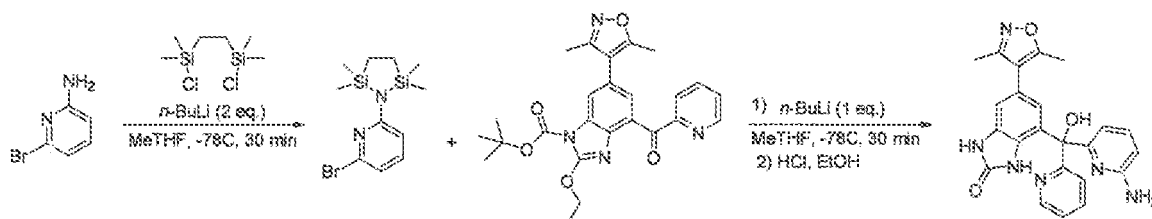
25 Se usó un procedimiento similar a 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona para sintetizar el compuesto intermedio ($C_{31}H_{31}ClN_4O_5$, 575,2 (M + 1)) que se tomó inmediatamente de la etapa de desprotección para producir un sólido de color amarillo (9,8 mg).



30 $C_{24}H_{19}ClN_4O_3$. 447,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,71 (ddd, $J = 5,3, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,19 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 186

35

4-((6-aminopiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

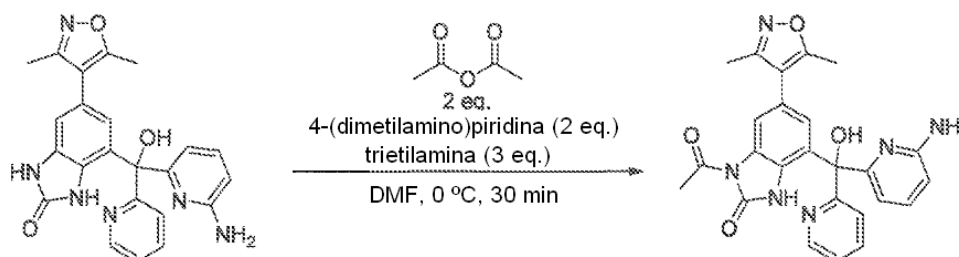
En un matraz de fondo redondo de 50 ml y 2 bocas, se enfriaron una solución de 2-amino-6-bromopiridina (265,5 mg, 1,535 mmol) y 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (329,9 mg, 1,532 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (12 ml) a -78 °C mientras se mantenía en agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de n-butil litio (1,42 M en hexanos, 3,26 ml, 2,30 mmol) en 4 fracciones iguales (esperando cinco minutos entre ellas) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos después de la adición final. Se añadió gota a gota una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (300,8 mg, 0,6504 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente o hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con solución salina saturada y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces, 40 ml cada una). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se tomó directamente de la etapa de desprotección. C₂₅H₂₄N₆O₃. 457,2 (M + 1).

El material en bruto se disolvió en etanol (15 ml) y se transfirió a un vial de microondas. Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 1,6 ml, 6,4 mmol) y el vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir un aceite de color pardo, que se trituró con diclorometano. El aceite remanente se recogió en acetonitrilo y se concentró para producir un sólido de color amarillo-blanco, que se purificó además por HPLC preparativa para producir un aceite de color amarillo.

C₂₃H₂₀N₆O₃. 429,1 (M + 1). f_R = 0,2 en 20 % de MeOH:DCM. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 (ddd, J = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,41, 1,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 187

1-acetil-4-((6-aminopiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



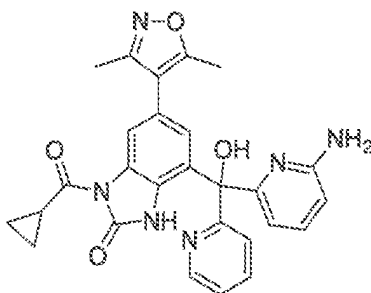
En un vial de microondas tapado con un tabique de separación, se enfriaron 4-(dimetilamino)piridina (5,8 mg, 0,047 mmol) y trietilamina (9 µl, 0,07 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (4,4 µl, 0,047 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C antes de que se añadiera gota a gota una solución de 4-((6-aminopiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (10 mg, 0,023 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,25 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se ajustó durante treinta minutos (o hasta que se completó). La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (tres veces, 20 ml cada una). Las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se aisló por HPLC preparativa para producir un aceite transparente.

C₂₅H₂₂N₆O₄. 471,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 9,2, 1,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 188

4-((6-aminopiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1-(ciclopropanocarbonil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

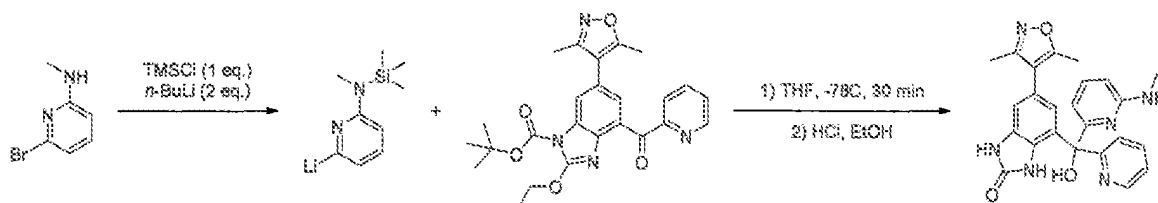
Se usó un procedimiento similar a 1-acetil-4-((6-aminopiridin-2-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona se usó.



5 $C_{27}H_{24}N_6O_4$. 497,2 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,68 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,97 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,0, 7,4$ Hz, 1H), 7,69 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,25-7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 8,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,48 (ddd, $J = 8,0, 4,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,21 (dt, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2H), 1,15 -1,06 (m, 2H).

Ejemplo 189

10 **6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(6-(metilamino)piridin-2-il)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona**



15 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas y 50 ml, se disolvieron 6-bromo-N-metilpiridin-2-amina (41,5 mg, 0,222 mmol) y clorotrimetilsilano (29 μ l, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La suspensión turbia de color blanco se agitó en atmósfera de nitrógeno durante treinta minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a $-78^\circ C$ antes de que se añadiera gota a gota una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (0,23 ml, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante treinta minutos. Se añadió gota a gota una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo en tetrahidrofurano (1 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante veinte minutos o hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se inactivó con solución salina saturada y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase acuosa se neutralizó y posteriormente se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se decantaron y se concentraron. El compuesto intermedio en bruto se tomó directamente de la etapa de desprotección. $C_{31}H_{34}N_6O_5$. 611,3 (M + 1).

20

25

En un vial de microondas, el compuesto intermedio en bruto se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a $65^\circ C$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y el compuesto del título se purificó por HPLC preparativa para producir un sólido de color amarillo.

30

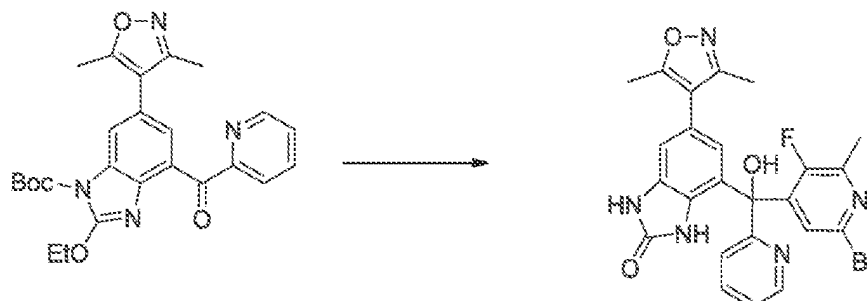
$C_{24}H_{22}N_6O_3$. 443,1 (M + 1). RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,70 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,03 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 9,0, 7,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

35

Ejemplo 190

4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3R)-ona

5



10 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-2-piridina (411 mg, 2,16 mmol) en THF (10 ml) se añadió BuLi (0,86 ml, 2,16 mmol, 2,5 M en THF) y la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. A la solución de 6-(3,5- dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,43 mmol) en THF (5 ml) se añadió la solución del litio y la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió NH₄Cl ac. y la solución se extrajo con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOH (6 ml) con 0,8 ml de HCl 4 N en dioxano. La solución se calentó en un microondas a 70 °C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC para dar 4-((6-bromo-3-fluoro-2-

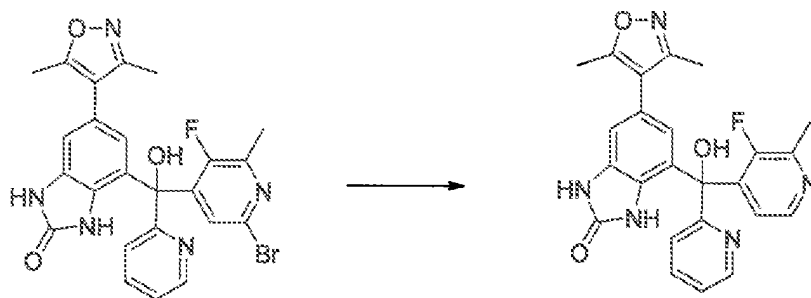
15 metilpiridin-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

C₂₄H₁₉BrFN₅O₃. MS m/z 523,9 (M + 1).

Ejemplo 191

20

6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



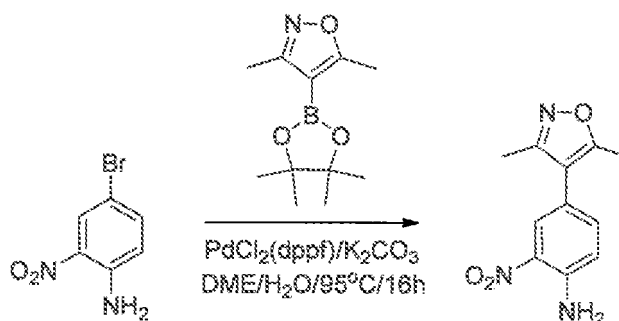
25

La mezcla de 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona obtenida anteriormente y Pd/C (5 %, 100 mg) en MeOH (10 ml) se agitó con un globo de H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

30

C₂₄H₂₀FN₅O₃. MS m/z 446,02 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (ddd, J = 7,6, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

35

Ejemplo 192**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina**

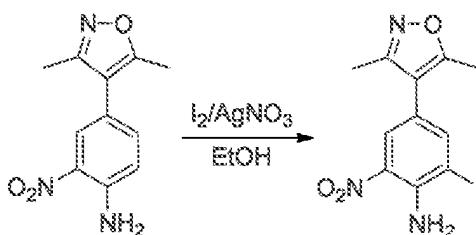
5

A una mezcla de 4-bromo-2-nitro-fenilamina (150 g, 0,691 mol, 1,0 eq.) y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (169 g, 0,725 mol, 1,05 eq.) en 1,2-dimetoxietano (1,5 l) y agua (700 ml) se añadieron PdCl₂(dppf) (56 g, 69 mmol, 0,1 eq.) y K₂CO₃ (190 g, 1,38 mol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 l), y se lavó con solución salina saturada (2 x 500 ml). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre sílice (PE/EA = 10:1 -1:1) para dar 150 g de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina en forma de un sólido de color rojo.

10

C₁₁H₁₁N₃O₃. 234,2 (M + 1).

15

Ejemplos 193**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina**

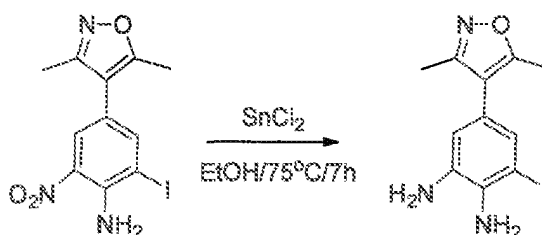
20

A una solución del compuesto 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (334 g, 1,43 mol, 1,0 eq.) en etanol (3,3 l) se añadieron yodo (726 g, 2,8 mol, 2,0 eq.) y nitrato de plata (485 g, 2,8 mol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (5 l) y se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se evaporó para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EA = 4:1-3:1) para dar el compuesto, 393 g de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina en forma de un sólido de color naranja.

25

C₁₁H₁₀IN₃O₃. 360,1 (M + 1).

30

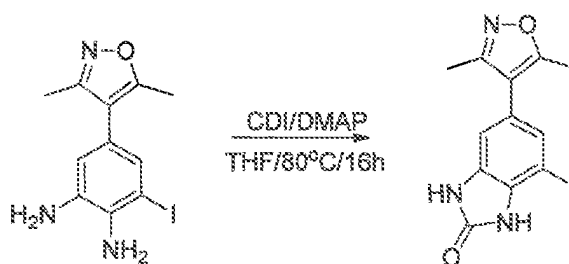
Ejemplo 194**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina**

A una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (393 g, 1,09 mol, 1,0 eq.) en etanol (4 l) se añadió cloruro de estaño (II) (1,03 kg, 5,46 mol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 10 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (5 l), se lavó con hidróxido sódico 1 N (3 x 1 l) (el sólido precipitado se debería filtrar). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (PE/EA = 2:1-3:2) para dar 253 g de 5-(3,5-dimetil- isoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color ligeramente pardo.

C₁₁H₁₂IN₃O. 330,1 (M + 1).

10 Ejemplo 195

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

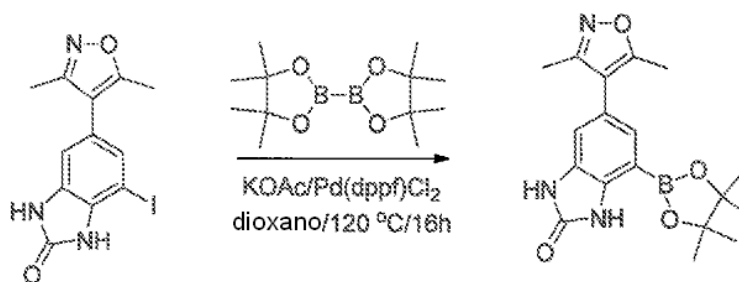


Se trató 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (253 g, 0,77 mol, 1,0 eq.) con carbonil diimidazol (187 g, 1,15 mol, 1,5 eq.) y DMAP (47 g, 384 mmol, 0,5 eq.) en THF (2,5 l) a 80 °C durante 16 h. Se obtuvo un precipitado por filtración. El sólido se trituró con EA/PE (1/1) para dar 197 g de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

C₁₂H₁₀IN₃O₂ 356,1 (M + 1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

25 Ejemplo 196

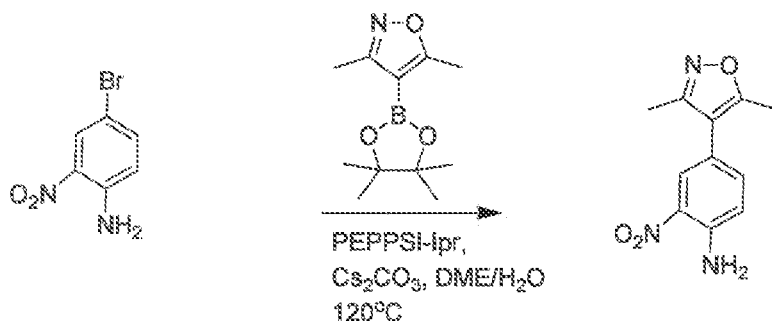
6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



Una mezcla de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (166 g, 468 mmol) 1,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (19 g, 5 % mol), KOAc (92 g, 935 mmol, 2 eq.) y bispinacolato diboro (237 g, 935 mmol, 2,0 eq.) en dioxano desgasificado (3,5 l) se lavó abundantemente con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10:1-3:1) para dar 72 g de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

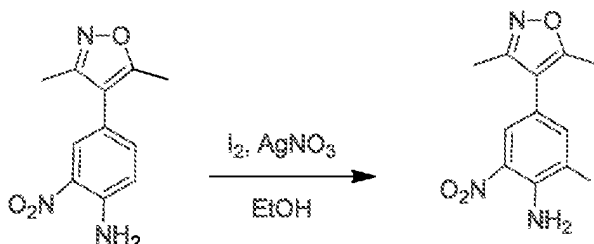
C₁₈H₂₂BN₃O₄. 356,0 (M + 1) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

40

Ejemplo 197**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina**

5

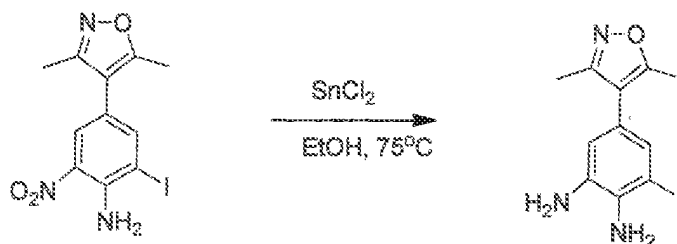
Se añadieron 4-bromo-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) y éster de pinacol del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (2 g, 9,2 mmol) a una mezcla de disolventes de 1,2-dimetoximetano (12 ml) y agua (6 ml). A la mezcla anterior se añadieron PEPPSI-Ipr (312 mg, 0,46 mmol) y Cs_2CO_3 (4,5 g, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución salina saturada (50 ml x 2). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50 % de EtOAc/Hexano) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina.

Ejemplo 198**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina**

20

Se añadió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) a EtOH (50 ml), y a la mezcla se añadieron I_2 (1,4 g, 5,5 mmol) y AgNO_3 (0,94 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y a continuación el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con solución salina saturada (30 ml x 2). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (el producto salió con un 35 % de EtOAc/Hexano) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina.

25

Ejemplo 199**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina**

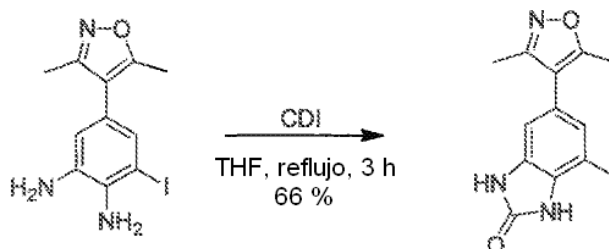
35

Se añadió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-yodo-6-nitroanilina (0,9 g, 2,5 mmol) a EtOH (50 ml), y a la mezcla se añadió SnCl_2 (2,4 g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 h. El disolvente se evaporó y a continuación el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaOH 1 N (100 ml x 3). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna combi-flash (el producto salió

con un 60 % de EtOAc/Hexano) para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina. LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_{11}H_{12}IN_3O$ requiere: 330,00. Encontrado 330,03. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

5 Ejemplo 200

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



10 Una mezcla de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-yodobenceno-1,2-diamina (15 g, 45,6 mmol, 1,0 eq.), DMAP (2,9 g, 22,7 mmol, 0,5 eq.) y carbonil diimidazol (11,0 g, 68,4 mmol, 1,5 eq.) en THF (200 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar un sólido, que contenía cierta cantidad de imidazol y DMAP. El sólido se trituró con THF (2 x) y se filtró para
15 proporcionar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-yodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona. LC-MS: 354,0 $[M - H]^-$ RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,9 (s a, 2H), 7,24 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Ejemplo 201

20 Enseñó bioquímico ALPHA

Se midió la unión del bromodominio BRD4_1 a un péptido de histona H4 acetilada usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminescente Amplificado (*Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay*, ALPHA) basado en perlas. El péptido sintético que contenía los aminoácidos 1-18 de la histona H4 se acetiló en las lisinas 5, 8, 12, 16 y estaba conjugado con biotina (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) se adquirió en Millipore. BRD4_1 se expresó y purificó en *Escherichia coli* como una proteína marcada con His₆ en N-terminal. Se usaron perlasceptoras ALPHA de Quelato de Níquel (Perkin Elmer) para unirse específicamente a BRD4_1 y se usaron perlas donadoras de estreptavidina ALPHA (Perkin Elmer) debido a que reconocían específicamente el péptido H4 biotilado. La unión de BRD4_1 al péptido dio como resultado la proximidad de las perlas donadoras y
30ceptoras que conduce a un aumento de la señal ALPHA mientras que la interrupción de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor de molécula pequeña dio como resultado una disminución de la señal ALPHA. Los ensayos se llevaron a cabo en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 0,01 % (v/v) de Brij, 0,5 % (v/v) de DMSO, péptido H4 200 nM y proteínas BRD4_1 15 nM. Después de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25 °C, la unión se midió con 20 μ g/ml de perlas donadoras de estreptavidina y 20 μ g/ml de perlasceptoras de quelato de níquel. La señal ALPHA se detectó en un lector de placas Envision (Exc.: 320 nm; Emis.: 570 nm; tiempo de exc.: 180 ms). Los datos se normalizaron basándose en controles positivo (1-BET 2 μ M) y negativo (DMSO) y se calcularon los valores de CI_{50} a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CI_{50} representan los valores de la media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces el valor medio informado.

40 Ensayo bioquímico HTRF

Se midió la unión de los dos bromodominios en tándem, BRD4_1 y BRD4_2, a un péptido de histona H4 acetilada usando un ensayo homogéneo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El péptido sintético que contenía los aminoácidos 1-18 de la histona H4 se acetiló en las lisinas 5, 8, 12, 16 y estaba conjugado con biotina (SGR-GACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) se adquirió en Millipore. BRD4_1 y BRD4_2 se expresaron y se purificaron en *Escherichia coli* como proteínas marcadas con His₆ en N-terminal. Se usó un anticuerpo anti-His marcado con XL665 (Cisbio) para unirse específicamente a BRD4 y se usó una proteína estreptavidina marcada con criptato debido a que reconocía específicamente el péptido H4 biotilado. La unión de BRD4 al péptido dio como resultado un aumento de la señal de FRET mientras que la interrupción de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor de molécula pequeña dio como resultado una
45disminución de la señal de FRET. Los ensayos se llevaron a cabo en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 0,01 % (v/v) de Brij, 0,5 % (v/v) de DMSO y péptido H4 200 nM con las siguientes concentraciones para cada isoforma de BRD4: BRD4_1 60 nM y BRD4_2 120 nM. Después de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25 °C, se midió la unión con estreptavidina marcada con criptato 2 nM y anticuerpo anti-His-XL665 10
55nM. La señal de TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Exc.: 320 nm; Emis.: 615/665 nm; retraso de 100 μ s y ventana de lectura de 200 μ s). Los datos se normalizaron basándose en controles positivo (1-BET 2 μ M) y

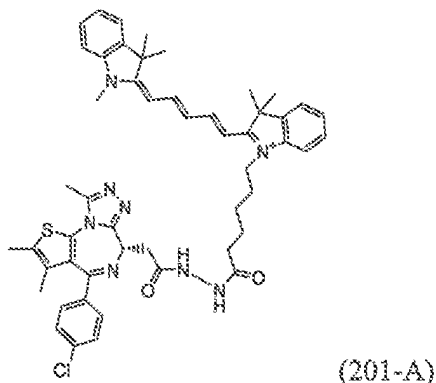
negativo (DMSO) y se calcularon los valores de CI_{50} a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CI_{50} representan los valores de la media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces el valor medio informado.

5

Ensayos de ligando KI de BRD4-1 y ligando KI de BRD4-2

Se midió la unión de los dos bromodominios en tándem, BRD4-1 y BRD4-2, a una sonda/ligando marcada con Cy5 (Compuesto 201-A) usando un ensayo homogéneo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).

10



El ligando marcado se une específicamente a BRD4-1 y BRD4-2 y se puede desplazar mediante una molécula pequeña que comparte un sitio de unión similar o solapado. BRD4-1 y BRD4-2 se expresaron y se purificaron en *Escherichia coli* como proteínas marcadas con His₆ en N-terminal. Se usó un anticuerpo anti-His marcado con criptato de Eu (Perkin Elmer) para unirse específicamente a BRD4. La unión de BRD4 a la sonda/ligando marcada dio como resultado un aumento de la señal de FRET mientras que el desplazamiento de este ligando marcado de BRD4 con un inhibidor de molécula pequeña dio como resultado una disminución de la señal de FRET. Los ensayos se llevaron a cabo en Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/ml de BSA, 0,01 % (v/v) de Brij, 0,5 % (v/v) de DMSO y ligando marcado 10 nM con las siguientes concentraciones para cada isoforma de BRD4: BRD4-1 2 nM y BRD4-2 0,5 nM. Después de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25 °C, se midió la unión con anticuerpo anti-His marcado con criptato de Eu 2 nM. La señal de TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Exc.: 320 nm; Emis.: 615/665 nm; retraso de 100 μs y ventana de lectura de 200 μs). Los datos se normalizaron basándose en controles positivo (1-BET 2 μM) y negativo (DMSO) y se calcularon los valores de CI_{50} a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CI_{50} representan los valores de la media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Los valores de CI_{50} se convirtieron en valores de K_i (constante de disociación para el complejo BRD4-inhibidor) usando la ecuación de Cheng y Prusoff para un modo de acción de inhibidor competitivo. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces el valor medio informado.

15

20

25

30

Ensayo de proliferación de MT-4 en formato de 384 pocillos

Se sometieron a ensayo compuestos en un formato de ensayo de 384 pocillos de alto rendimiento estandarizado. Se realizaron diluciones seriadas de cada compuesto 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 se añadieron 8 compuestos por placa. Debido a la baja tolerabilidad del DMSO, la concentración final de DMSO nunca excedió de un 0,5 % (v/v). Cada placa de ensayo contenía Puomicina 10 μM y un 0,5 % de DMSO en RPMI-1640 como controles positivo y negativo, respectivamente. Se añadieron células MT-4 (HTLV-1 transformado, células linfoblastoides T humanas, programa NIH Aids Reagent) con volúmenes de 35 μl por pocillos y 2000 células por pocillo usando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), y las placas se incubaron posteriormente durante 5 días a 37 °C en una incubadora ajustada a un 5 % de CO₂ y un 90 % de humedad.

45

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 leyera la señal de luminiscencia. Se calcularon los valores de CC_{50} a partir de la concentración de compuesto que causaba un 50 % de disminución 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).

50

Ensayos de regulación negativa de c-Myc y viabilidad

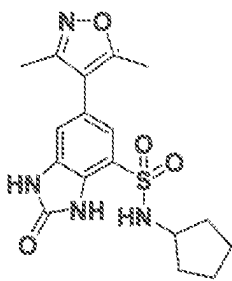
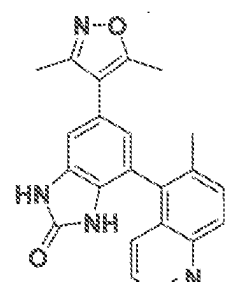
Se usó un ensayo de inmunoabsorbente unido a enzima usando la tecnología Meso Scale Diagnostic (MSD) para detectar los niveles de c-Myc producidos en células MM1S (ATCC). Las células MM1S se cultivaron en medio RPMI-1640 (Corning), complementado con un 10 % de FBS (Hyclone), 1 % de penicilina-estreptomina (Cellgro), 2-mercaptoetanol (Gibco) y se sembraron en placas de unión de filtro tratadas para cultivo tisular de 384 pocillos (Millipore) con una densidad de 40K células/pocillo que contenían titulaciones de inhibidores de molécula pequeña o DMSO (0,4 %) en un volumen de 100 µl de medio. Después de un tiempo de incubación de 24 h, las células se lisaron (tampón de lisis 1 x (Thermo) complementado con un coctel de inhibidores de proteasa y fosfatasa (Thermo)) y las placas se centrifugaron (1000 rpm, 1 min) para capturar c-Myc en las placas de MSD revestidas con anticuerpo monoclonal frente a c-Myc (Origene). Los pocillos de ensayo se lavaron (tampón de lavado Invitrogen 3 x) y se sondearon con un anticuerpo policlonal frente a c-Myc (Abeam) y solución de anticuerpo de detección MSD con el fin de detectar los niveles de c-Myc en la plataforma MSD. La captura de c-Myc se informó en pg/ml basándose en una curva estándar que usó proteína c-Myc recombinante (Prosci). Se calcularon los valores de CE₅₀ a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CE₅₀ representan los valores de la media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces el valor medio informado.

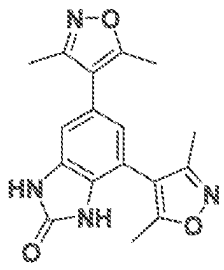
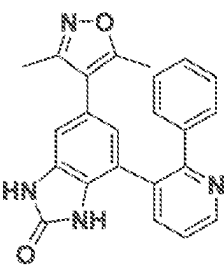
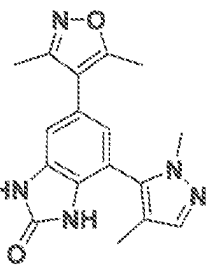
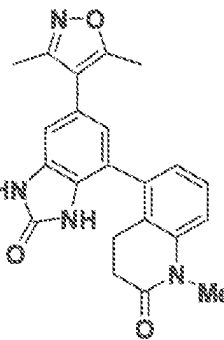
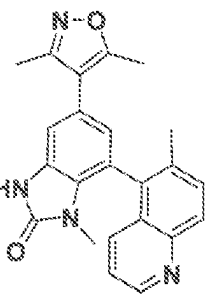
Para la viabilidad celular en la línea celular MM1S, las células se sembraron en placas tratadas para cultivo tisular de 384 pocillos (Greiner) con una densidad de 60K células/pocillo que contenían titulaciones de los inhibidores de molécula pequeña o DMSO (0,2 %). Después de 72 h incubación las células se analizaron para viabilidad celular mediante la adición de Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo. Después de 15 min de incubación a temperatura ambiente la señal de las células viables se analizó en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Se calcularon los valores de CE₅₀ a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CE₅₀ representan los valores de la media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos produjeron generalmente resultados dentro de 3 veces el valor medio informado.

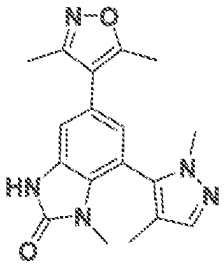
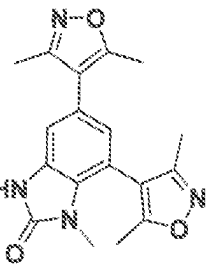
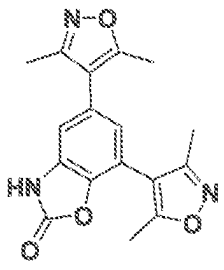
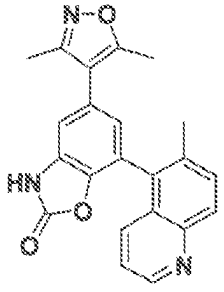
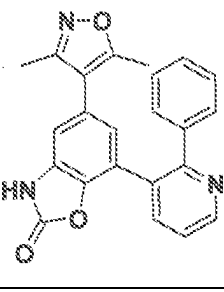
Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. Un "n/a" indica que el ensayo no se realizó para ese compuesto.

30

Tabla 1

Compuesto de ejemplo n.º	Estructura	BRD4_1-ALPHA [nM]	CI ₅₀ HTBS BRD4-1 HTRF [nM]	CI ₅₀ HTBS BRD4-2 HTRF [nM]	CC ₅₀ MT4384 [nM]
1		n/a	1412	1068	1123,8
2		30,8	135	119	18,951

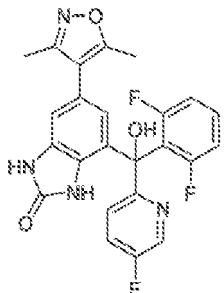
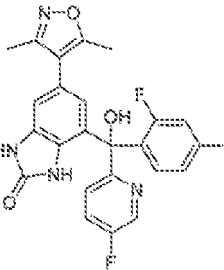
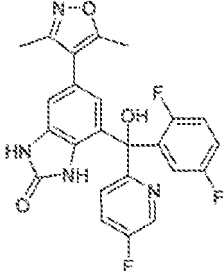
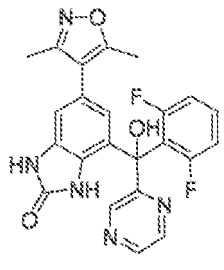
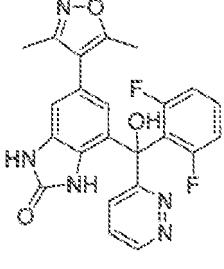
3		119,4	295	n/a	196,26
4		37,2	119	141	102,76
5		233,5	350	144	232,94
6		46,8	132	108	53,911
7		37,3	121	101	17,543

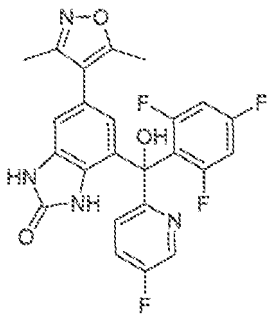
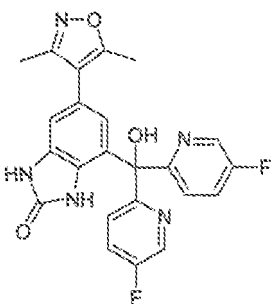
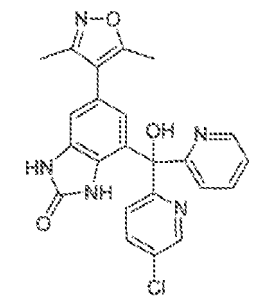
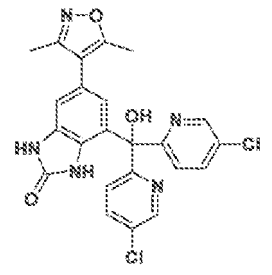
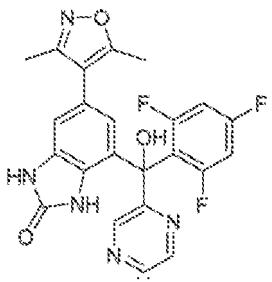
8		240,6	511	168	116,58
9		270,3	497	227	203,9
10		196,5	313	396	1027,6
11		222	438	174	420,62
12		232,7	316	314	761,13

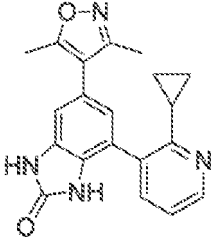
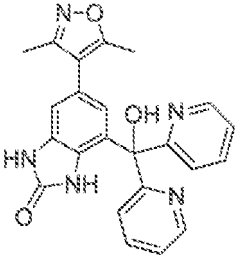
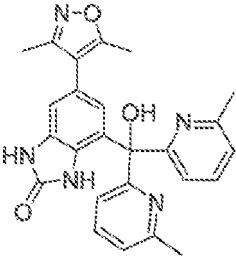
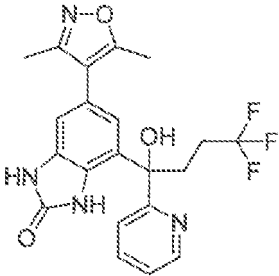
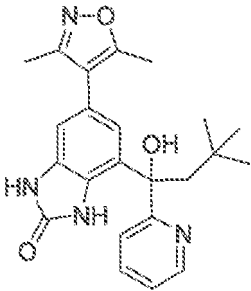
13		45,2	n/a	n/a	51,551
14		14	n/a	n/a	9,543

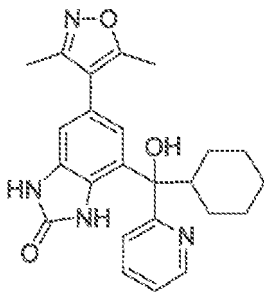
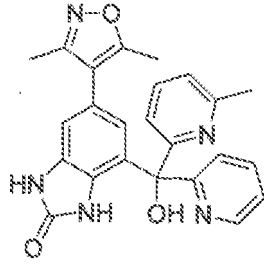
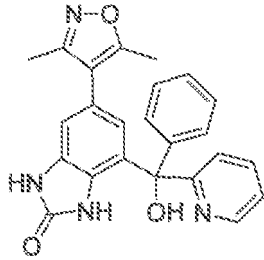
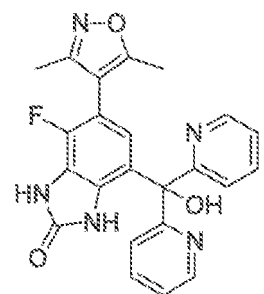
Tabla 2

Compuesto de ejemplo n.º	Estructura	BRD4-1 Ligando K1 [nM]	BRD4-1 Ligando E2 [nM]	CC ₅₀ MT4384 [nM]	cMYC CE ₅₀ [nM]
23		12,9	3,0	9,1	13,2
33		14,1	5,3	29,1	176,5
36		14,1	5,3	29,1	176,5

38		7,8	4,4	29,7	84,7
39		11,8	5,9	42,1	127,7
41		12,8	5,0	47,3	104,0
49		8,1	2,7	9,7	n/a
50		8,7	5,9	16,0	n/a

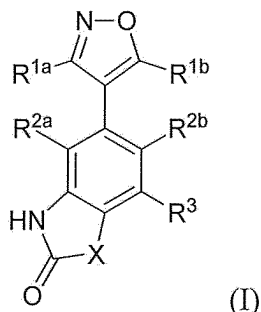
52		8,9	6,4	36,1	134,9
53		26,6	24,1	28,6	171,7
54		22,7	14,1	27,1	111,2
55		14,5	18,2	41,0	141,2
56		6,0	3,6	24,8	40,9

73		34,2	24,0	61,0	153,6
133		40,3	15,8	25,5	44,3
134		69,9	5,3	19,1	74,4
140		35,2	43,8	78,3	216,7
143		29,3	8,0	20,4	118,2

144		7,7	2,7	n/a	n/a
147		81,6	16,0	56,5	107,3
149		17,3	4,6	17,5	73,8
169		62,0	33,5	41,4	128,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



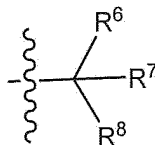
5

en la que

10 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o CH₂-cicloalquilo C₃-C₆;
R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente H o halógeno;
R³ es

15 arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀ o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
-S(O)₂NHR⁴,
en la que R⁴ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
un resto de fórmula

20



en la que

25 R⁶ es H, OH o halógeno; y R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo o heteroarilo C₃-C₁₂; y R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alquideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰;

30

X es N-Q u O;

35 Q es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, bencilo o bencilo sustituido;
cada R²⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o -NO₂, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o NO₂;
cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;
40 cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ o halógeno;

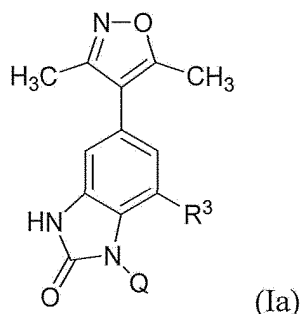
35

40

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

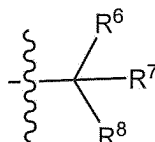
2. Un compuesto de la reivindicación 1, de Fórmula (Ia)



5 en la que

R^3 es

10 arilo C_5-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} o heteroarilalquilo C_5-C_{10} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o
 $-S(O)_2NHR^4$, en la que R^4 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o
 un resto de fórmula



15

en la que

20 R^6 es H, OH o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} o heteroarilalquilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ; o
 R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, naftilo o heteroarilo C_3-C_{12} ; y R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquideno C_1-C_6 que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R^6 , R^7 y R^8 en donde cada uno de los grupos alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, naftilo o heteroarilo C_3-C_{12} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} ;

25

Q es H, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , bencilo o bencilo sustituido;

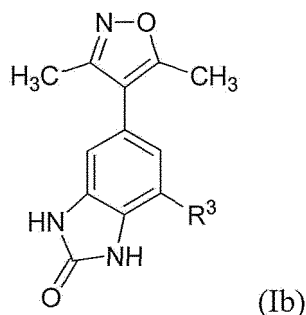
30 cada R^{20} es independientemente alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , heterocíclico C_3-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} , halógeno, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, NR^aR^b , $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ o NO_2 , en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , heterocíclico C_3-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ o $-NO_2$;

35 cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , heterocíclico C_3-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{21} ; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y;

40 cada R^{21} es independientemente alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , heterocíclico C_3-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

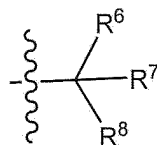
3. Un compuesto de la reivindicación 1, de Fórmula (Ib)



5 en la que

R³ es

10 arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀ o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
 -S(O)₂NHR⁴,
 en la que R⁴ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
 15 un resto de fórmula



en la que

20 R⁶ es H, OH, o halógeno; y R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ o heteroarilalquilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰; o
 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo o heteroarilo C₃-C₁₂; y R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alquilideno C₁-C₆ que tiene un doble enlace con el carbono al que se unen cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ en donde cada uno de los grupos alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, naftilo o heteroarilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰;

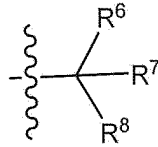
30 cada R²⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, halógeno, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o NO₂, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos, oxo, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -S(O)₀₋₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -N₃, -CN o NO₂;

35 cada R^a y R^b es independientemente H; o alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco R²¹; o R^a y R^b junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo, y; cada R²¹ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, heterocíclico C₃-C₆, arilo C₅-C₁₂, heteroarilo C₅-C₁₂ o halógeno;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

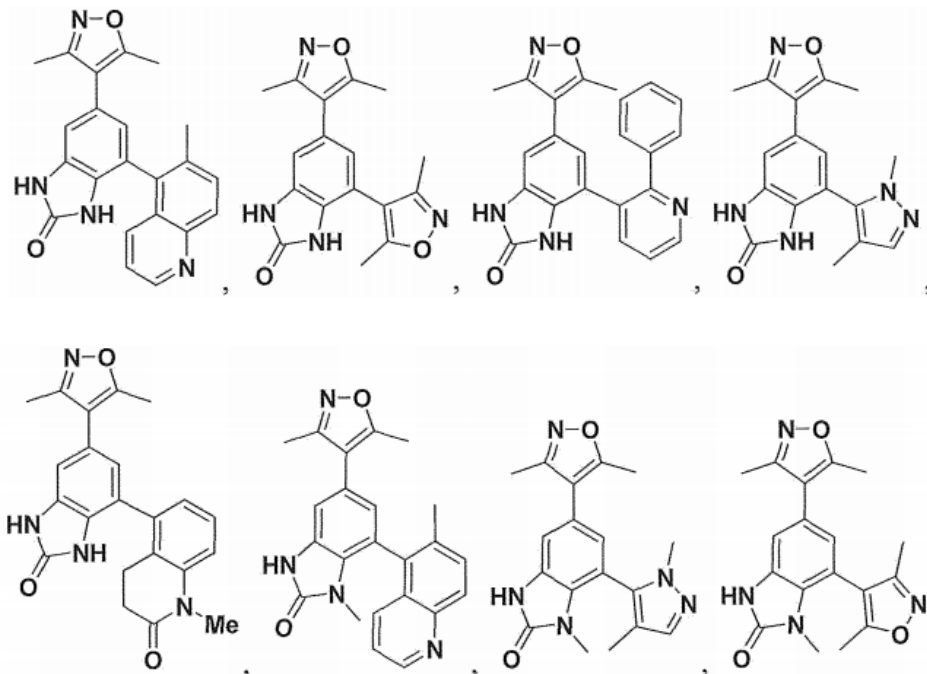
4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R³ es arilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀ o heteroarilalquilo C₅-C₁₀, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R²⁰.

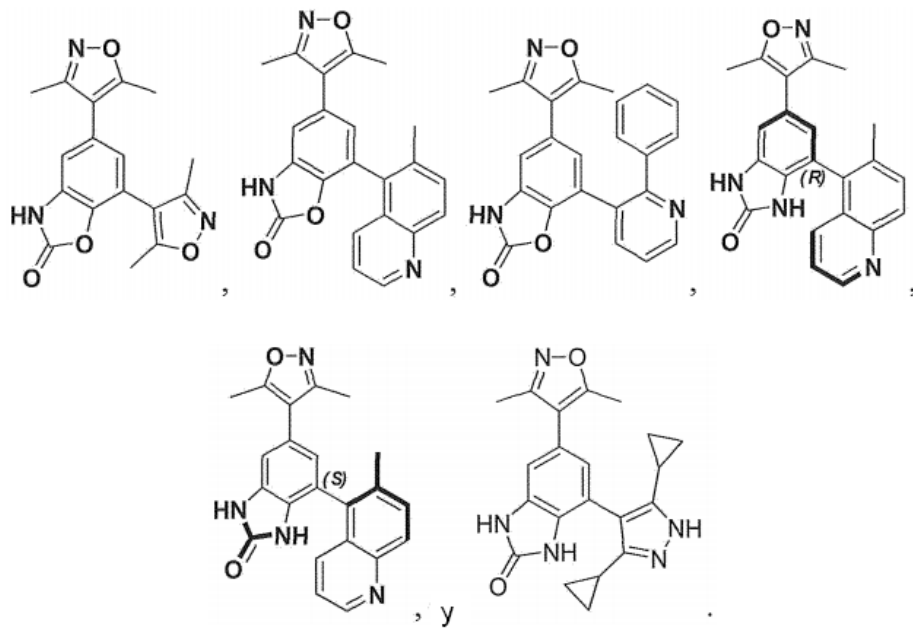
45 5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R³ es un resto de fórmula



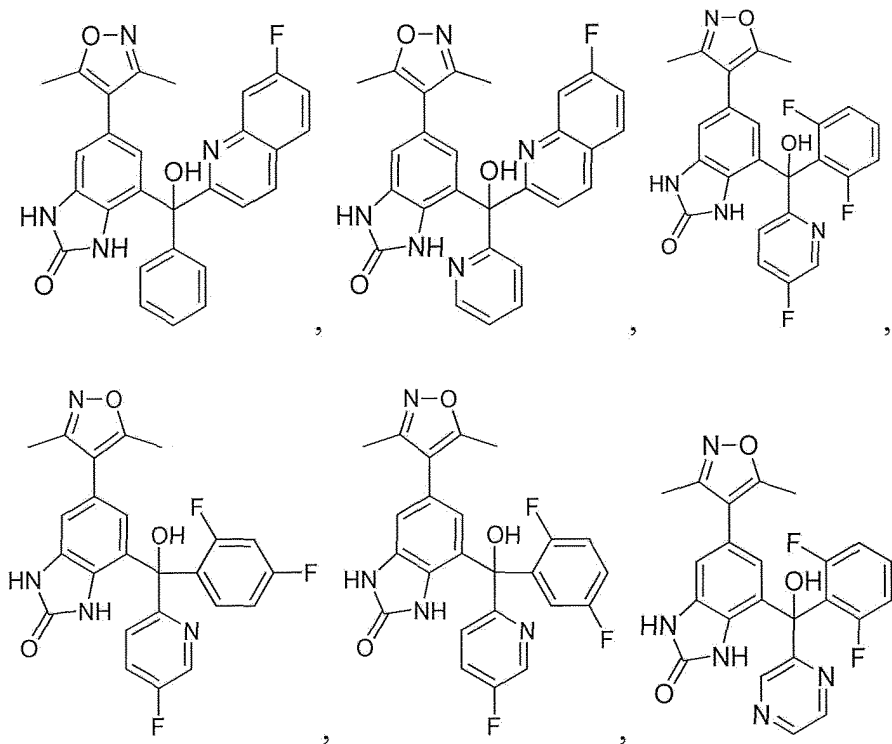
en la que

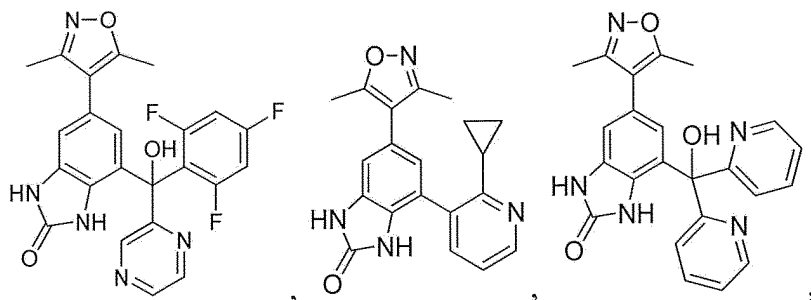
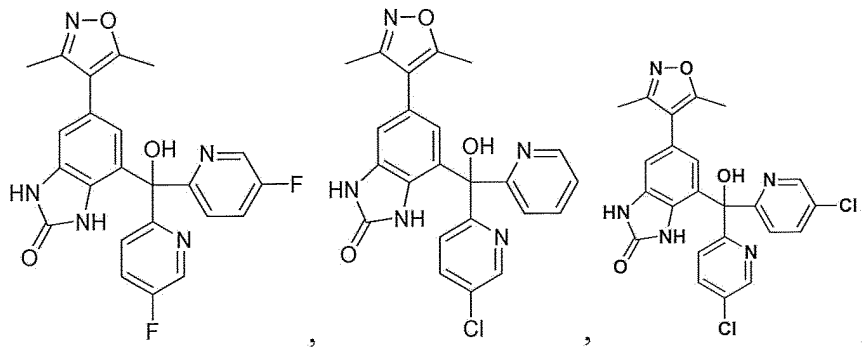
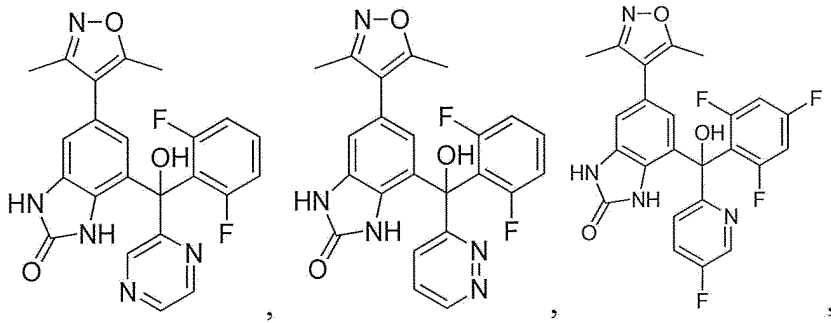
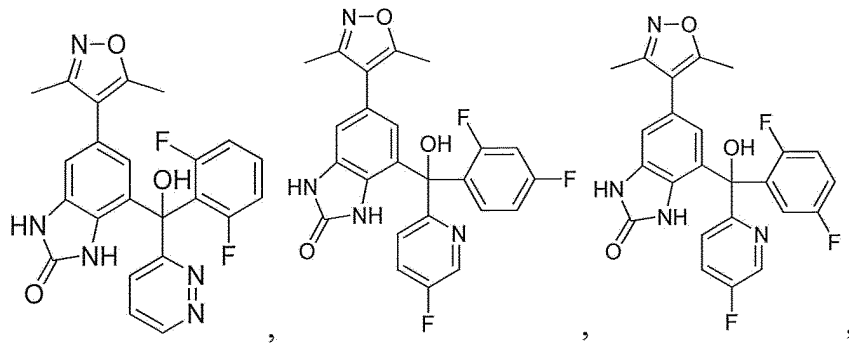
- 5 R^6 es H, OH o halógeno; y R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} o heteroarilalquilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .
- 10 6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^6 es OH.
7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , arilo C_5-C_{12} , heteroarilo C_5-C_{12} o heteroarilalquilo C_5-C_{12} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .
- 15 8. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , arilo C_6 o heteroarilo C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .
- 20 9. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^7 y R^8 son cada uno independientemente arilo C_6 o heteroarilo C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .
10. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R^7 y R^8 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{20} .
- 25 11. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre la siguiente lista:

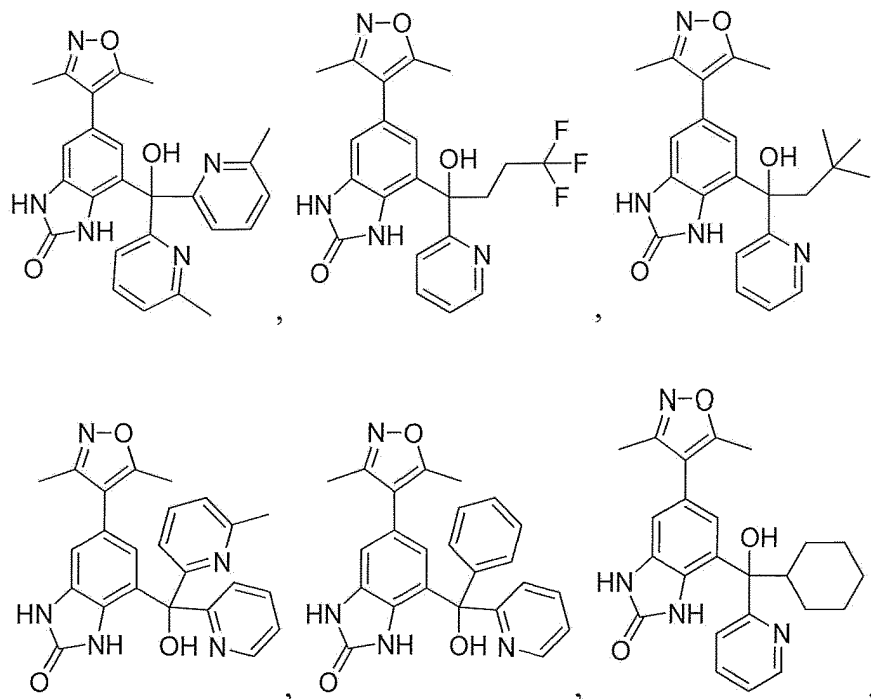




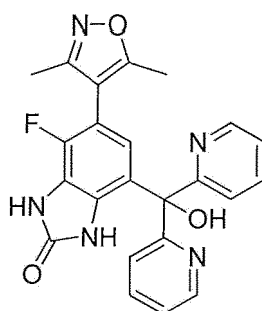
12. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre la siguiente lista:







y



5

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento de un ser humano que tiene una enfermedad o una afección que son una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral u obesidad.
- 15 15. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano que tiene una enfermedad o una afección que son una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral u obesidad.
- 20 16. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 o un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o la afección son un tumor sólido de colon, recto, próstata, pulmón, páncreas, hígado, riñón, cuello uterino, estómago, ovarios, mama, piel, cerebro, meninges o sistema nervioso central.
- 25 17. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 o un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o la afección son mieloma múltiple.
18. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 o un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o la afección son un linfoma de linfocitos B.

19. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 o un uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o la afección son linfoma de linfocitos B macrocítico difuso o linfoma de Burkitt.