



MD 4592 B1 2018.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4592** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2015 0121
(22) Data depozit: 2014.05.08

(31) Nr.: 61/821612; 61/826912; 61/860229;
61/951347

(32) Data: 2013.05.09; 2013.05.23;
2013.07.30; 2014.03.11

(33) Țara: US; US; US; US

(41) Data publicării cererii:
2016.05.31, BOPI nr. 5/2016

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2018.09.30, BOPI nr. 9/2018

(85) 2015.12.04

(86) PCT/US2014/037344, 2014.05.08

(87) WO 2014/182929 A1, 2014.11.13

(71) Solicitant: GILEAD SCIENCES, INC., US

(72) Inventatori: AKTOUDIANAKIS Evangelos, US; CHIN Gregory, US; CORKEY Britton
Kenneth, US; DU Jinfa, US; ELBEL Kristyna, US; JIANG Robert H., US;
KOBAYASHI Tetsuya, US; LEE Rick, US; MARTINEZ Ruben, US; METOBO
Samuel E., US; MISH Michael, US; MUNOZ Manuel, US; SHEVICK Sophie,
US; SPERANDIO David, US; YANG Hai, US; ZABLOCKI Jeff, US

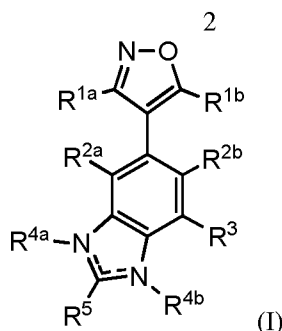
(73) Titular: GILEAD SCIENCES, INC., US

(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion

(54) Derivați de benzimidazol ca inhibitori ai bromodomeniului

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși chimici care pot acționa ca inhibitori sau care altfel pot modula activitatea proteinei conținând bromodomeniu, inclusiv a proteinei conținând bromodomeniul 4 (BRD4), precum și la compoziții și formulări care conțin astfel de compuși și la utilizarea unor astfel de compuși. Compușii sunt prezentați de formula (I)



in care R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b} și R⁵
sunt descriși în prezentul document.

Revendicări: 24

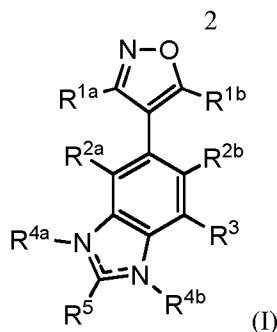
Figuri: 4

MD 4592 B1 2018.09.30

(54) Benzimidazole derivatives as bromodomain inhibitors**(57) Abstract:**

1

The invention relates to chemical compounds which may act as inhibitors of, or which may otherwise modulate the activity of, a bromodomain-containing protein, including bromodomain-containing protein 4 (BRD4), and to compositions and formulations containing such compounds, and use of such compounds. Compounds are represented by Formula (I)



(I)

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b}, and R⁵ are as described in the present document.

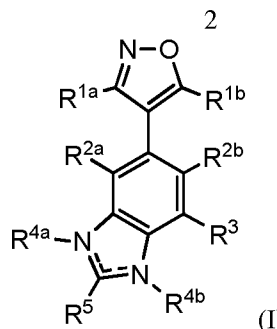
Claims: 24

Fig.: 4

(54) Производные бензимидазола в качестве ингибиторов бромодомена**(57) Реферат:**

1

Изобретение относится к химическим соединениям, которые могут действовать в качестве ингибиторов или могут иначе модулировать активность бромдомен-содержащих белков, в том числе бромдомен-содержащего белка 4 (BRD4), а также к композициям и препаратам содержащим такие соединения и использование таких соединений. Соединения представлены формулой (I),



(I)

где R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{4a}, R^{4b} и R⁵ описаны в настоящем документе.

П. формулы: 24

Фиг.: 4

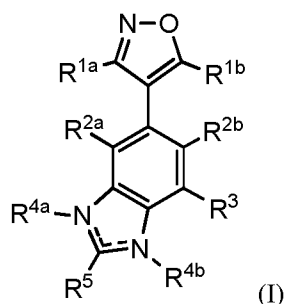
Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Prezenta cerere se referă la compuși chimici care pot inhiba sau care altfel pot modula activitatea unei proteine conținând domeniu bromic, inclusiv a proteinei conținând domeniu bromic 4 (BRD4), și la compoziții și formulări ce conțin astfel de compuși, și la metode de utilizare și obținere a unor astfel de compuși.

Familia de proteine conținând domeniu bromic și domeniu extraterminal (BET) (proteine BET) sunt cititori de cod epigenetic care cuplează acetilarea resturilor de lizină pe histone până la modificări în structura cromatinei și expresia genelor. Familia BET include BRD2, BRD3, BRD4 și BRDT, toate acestea fiind exprimate pe larg în diverse țesuturi, cu excepția BRDT, a cărei expresie este limitată la testicule. Vezi [1]. Fiecare membru al familiei BET conține domenii bromice tandem în regiunile N-terminale care leagă în mod specific resturi de lizină acetilate în histonele H3 și H4. *Id.* Odată legate de histonă, proteinele BET recrutează complexe de proteine care modulează transcripția genelor fie direct, cum ar fi activatori sau represori transcripționali, sau indirect, cum ar fi complexe de remodelare a cromatinei. BRD4 este cel mai bine studiat membru al familiei BET și este cunoscut ca recunoscând în mod preferențial marcajele epigenetice ale histonei H4 tetra-acetilate. Vezi [2]. BRD4 recrutează complexul p-TEFb la nucleozomi, care la rândul lor fosforilează coada C-terminală a polimerazei II ARN și mărește alungirea transcripțională a genelor vecine. Vezi [3], [4].

Codul epigenetic, inclusiv acetilarea histonelor, este extrem de perturbat în multe stări de boală patologice, care rezultă în expresia aberantă a genelor care controlează soarta celulelor, diferențierea celulară, supraviețuirea celulară și procesele inflamatorii. Vezi, de exemplu, 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. Proteinele BET inclusiv BRD4 au fost identificate ca mediatori importanți ai profilurilor expresiei genice modificate depistate în numeroase boli, inclusiv cancer, diabet, obezitate, ateroscleroză, tulburări cardiovasculare și renale, precum și infecții virale. Vezi [10]...[12]. De exemplu, MYC a fost implicată în majoritatea cancerelor umane și proteinele BET au fost identificate ca factori reglatori ai c-Myc; s-a demonstrat că inhibarea BET, inclusiv BRD4, down-reglează transcripția MYC. Vezi [13], [14]. Inhibitori și modulatori ai proteinelor BET, inclusiv BRD4 sunt, prin urmare, necesari.

Un aspect prevede un compus cu Formula (I)



in care

R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C₁₋₆ opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

R^{2a} și R^{2b} sunt fiecare independent H sau halogen;

R³ este

acid boric sau halo; sau

-C(O)OR^a, -NHC(O)OR^a, -NHS(O)₂R^a sau -S(O)₂NR^aR^b; sau

selectat din grupul constând din alchil C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, amino, aril C₅₋₁₀,

arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

unul dintre R^{4a} și R^{4b} este selectat din grupul constând din H și alchil C₁₋₆ opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰, iar celălalt este absent;

R⁵ este

-C(O)OR^a, -NHC(O)OR^a, -NHS(O)₂R^a sau -S(O)₂NR^aR^b; sau

selectat din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀, haloalchil C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, amino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

5

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀,

aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰; și

fiecare R²⁰ este selectat independent din grupul constand din acil, alchil C₁₋₁₀,

10

alcoxi C₁₋₁₀, amino, amido, amidino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C₁₋₁₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀, heteroarilalchil C₆₋₂₀, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl, tiocianat, tiol și tionă;

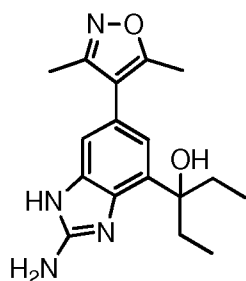
în care grupările alchil C₁₋₁₀, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și

15

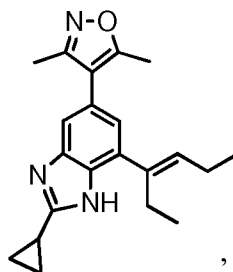
heteroarilalchil C₆₋₂₀ sunt opțional substituite cu de la 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C₁₋₆, aril C₅₋₁₀, halo, haloalchil C₁₋₆, ciano, hidroxi și alcoxi C₁₋₆;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

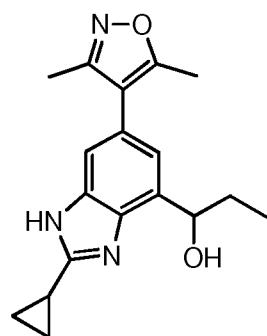
Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din



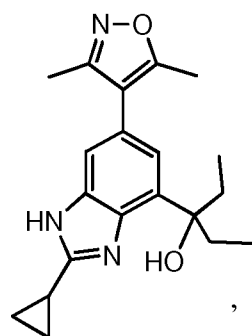
,



,

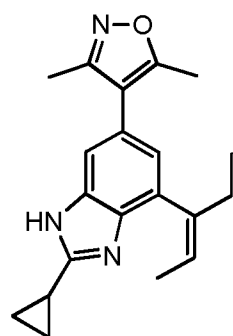


,

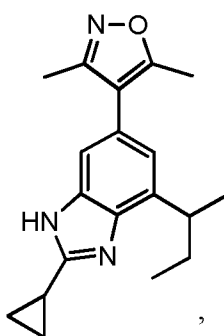


,

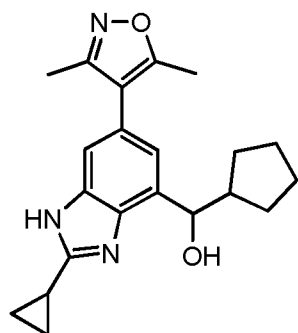
20



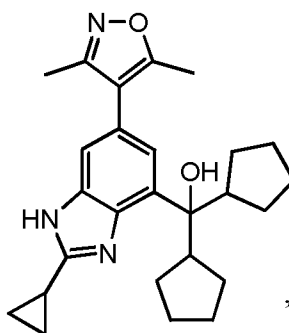
,



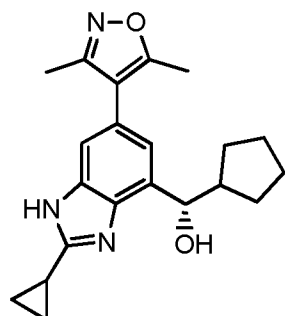
,



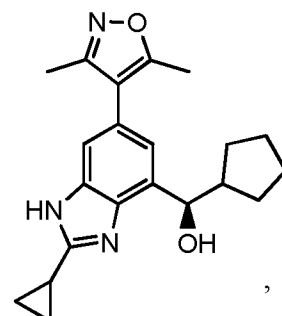
,



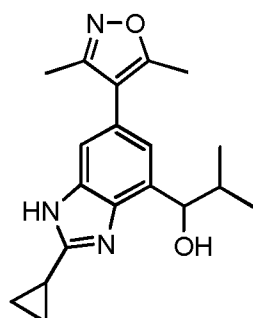
,



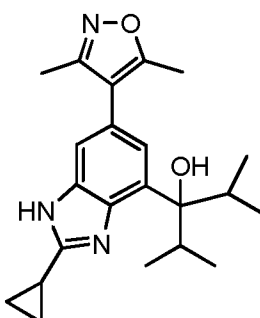
,



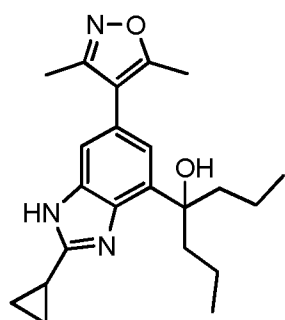
,



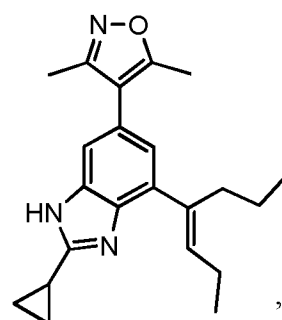
,



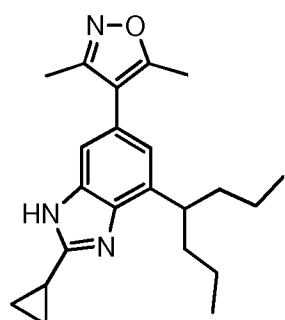
,



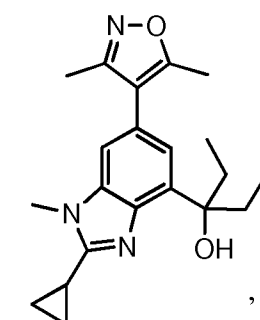
,



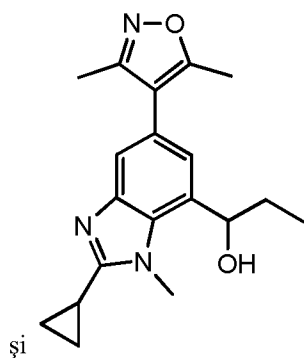
,



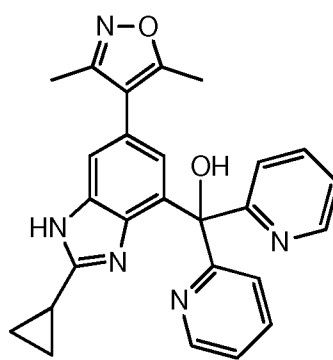
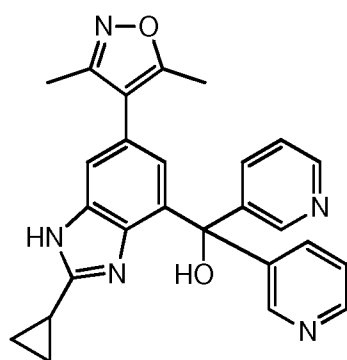
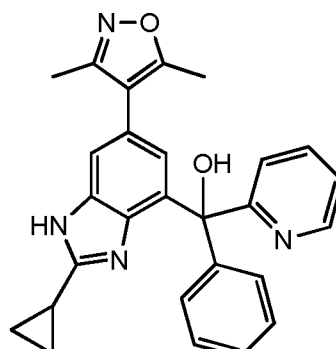
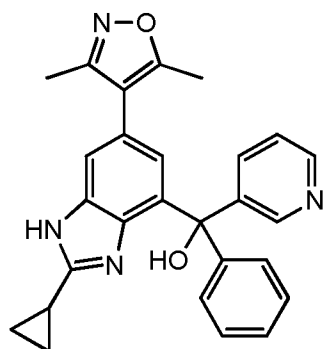
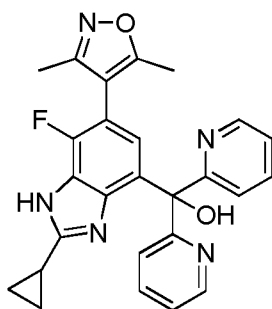
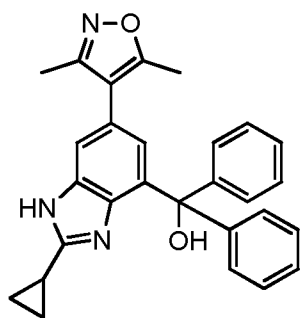
,

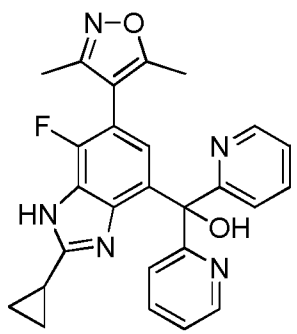
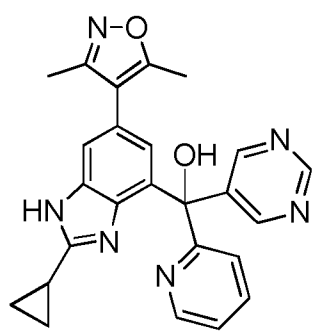
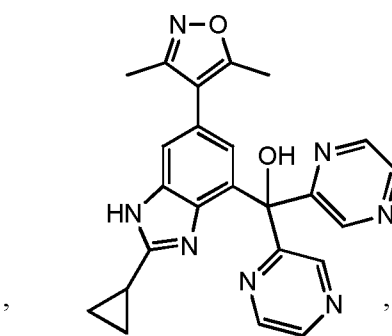
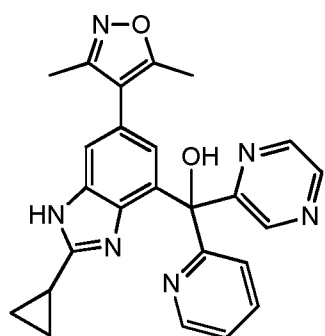
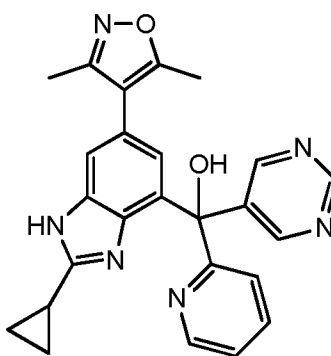
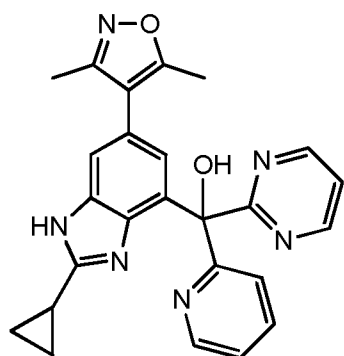
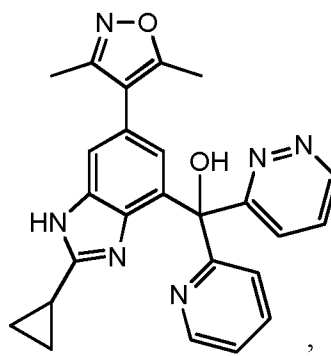
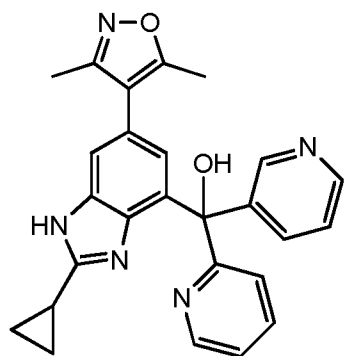


,

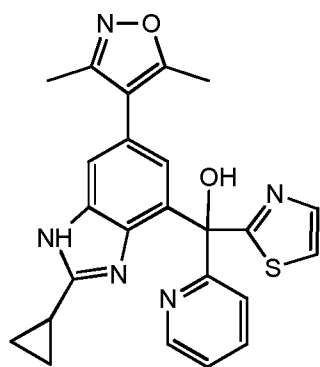


Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din

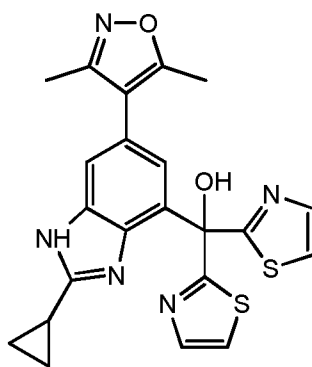




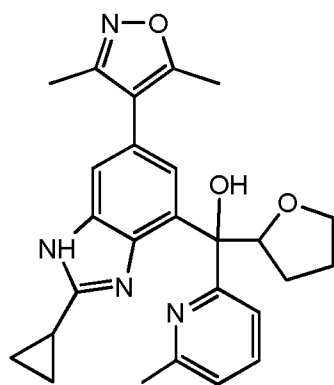
8



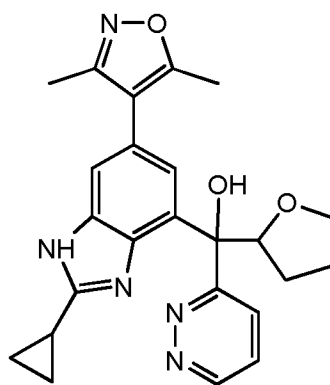
și



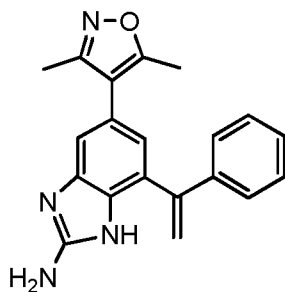
Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din



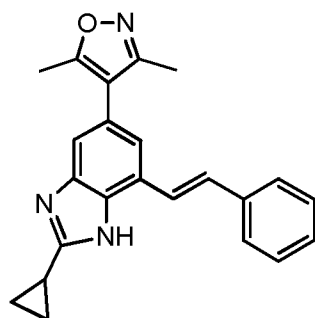
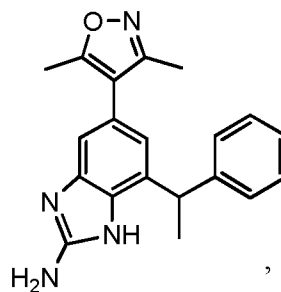
și



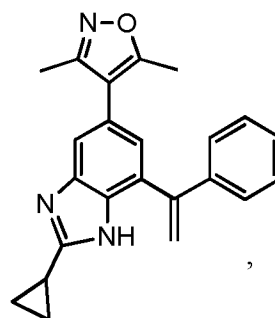
Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din



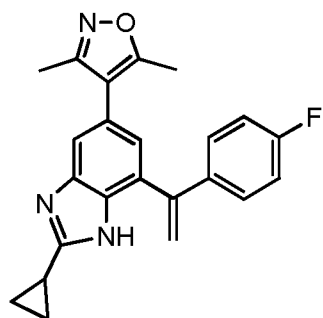
5



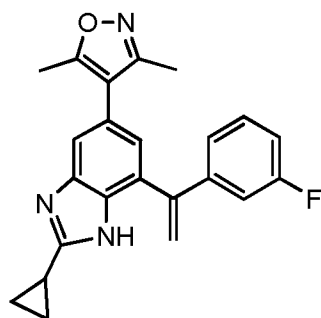
,



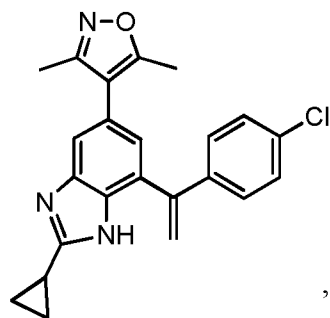
,



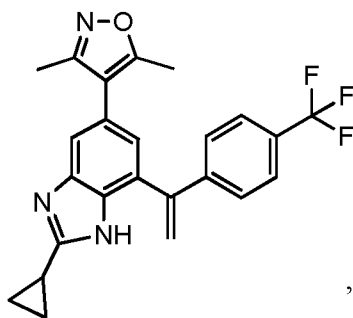
,



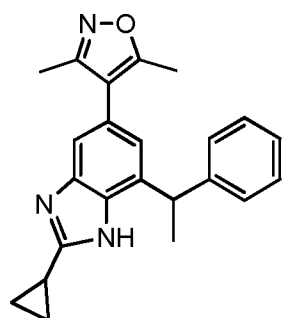
,



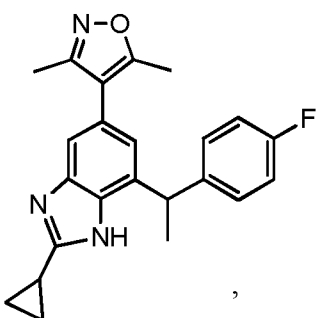
,



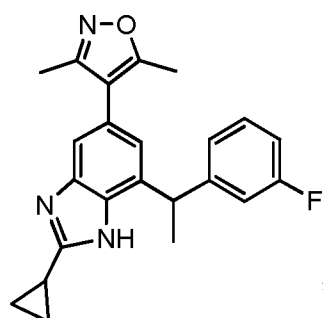
,



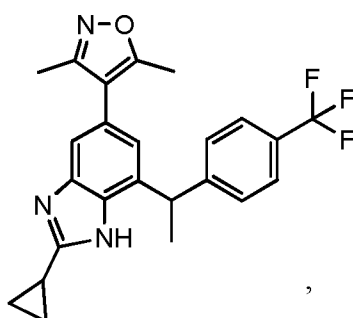
,



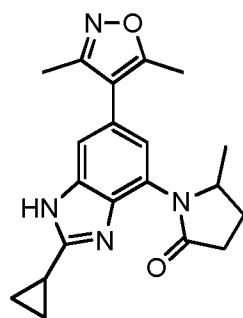
,



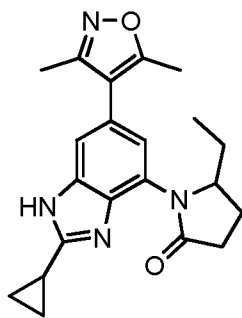
,



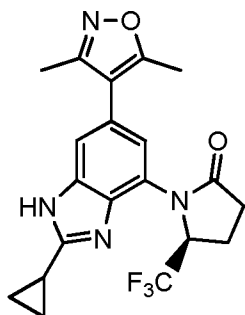
,



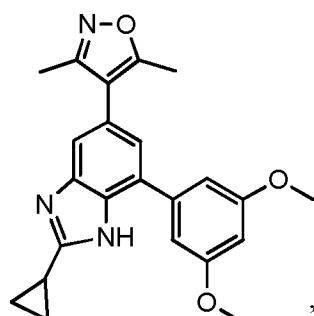
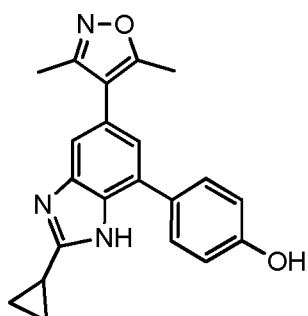
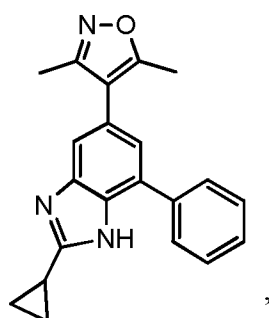
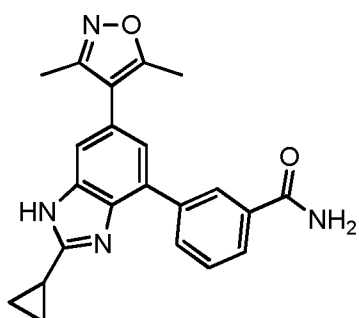
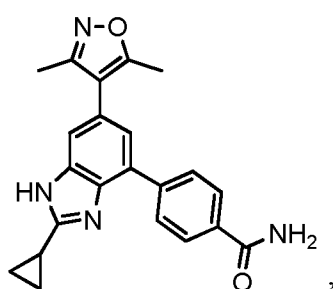
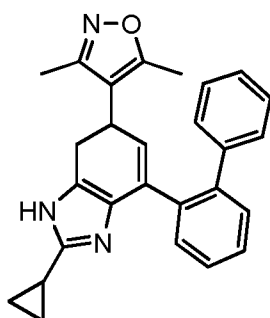
,



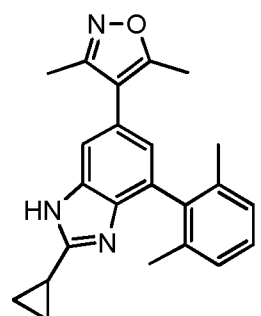
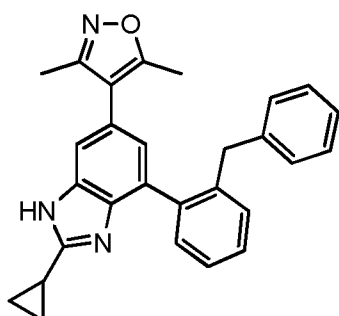
și

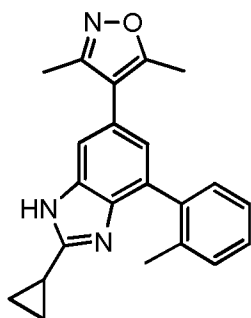


Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din

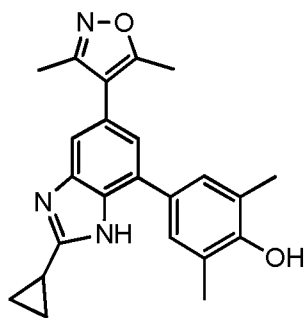


5

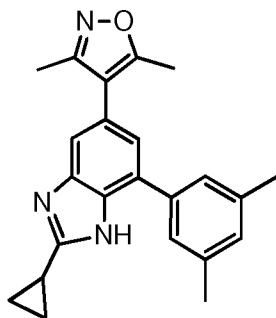




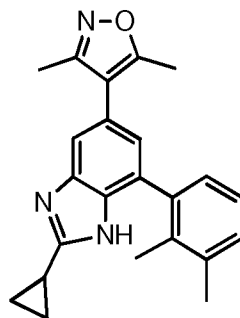
,



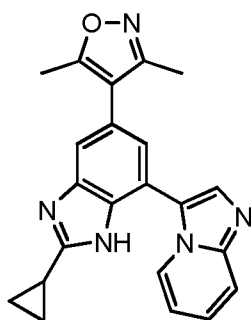
,



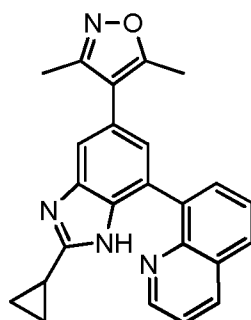
,



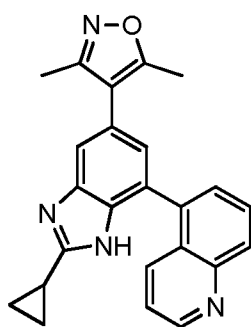
,



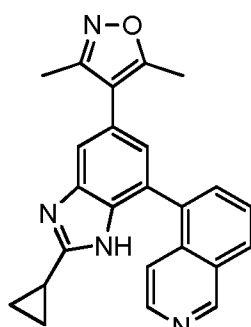
,



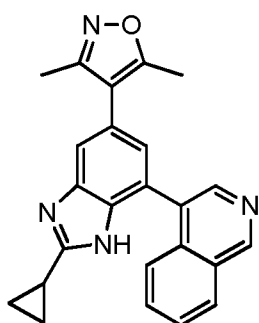
,



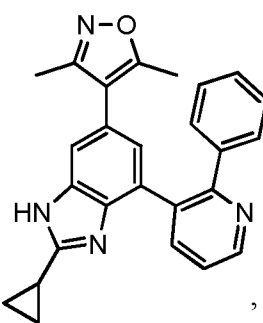
,



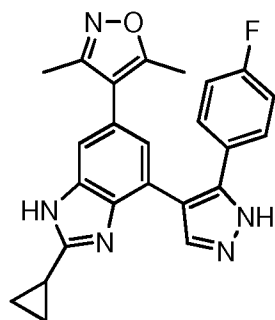
,



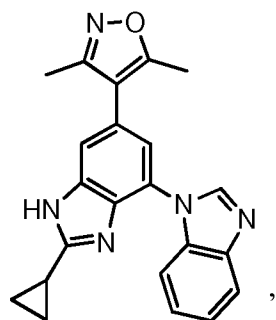
,



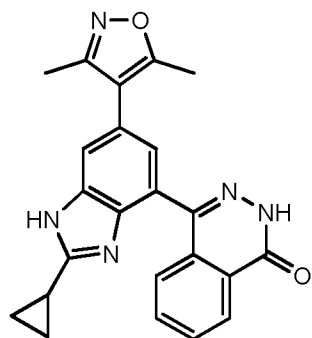
,



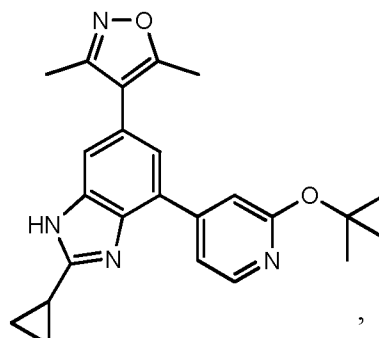
,



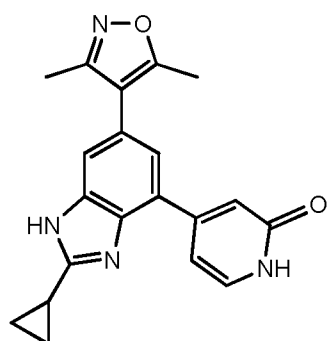
,



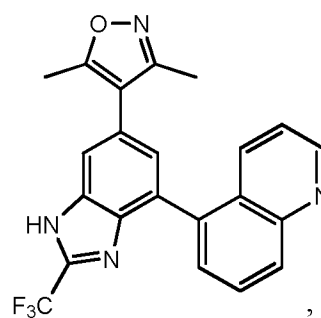
,



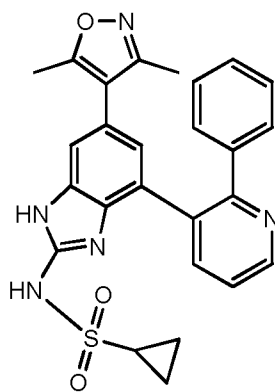
,



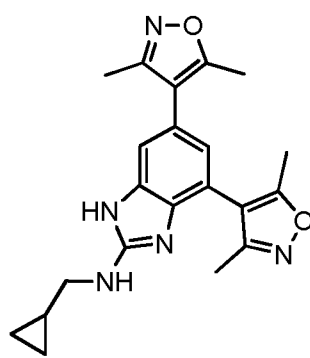
,



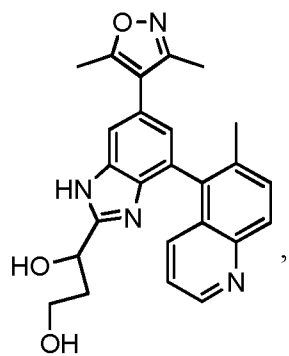
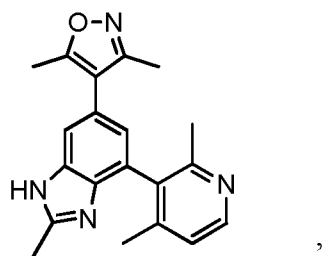
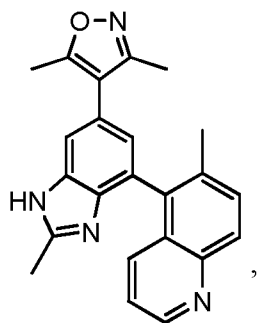
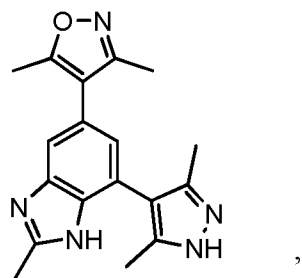
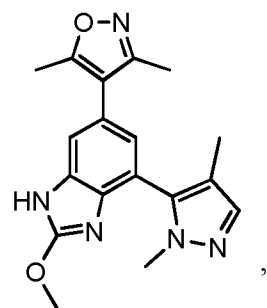
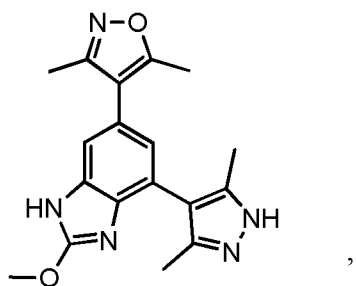
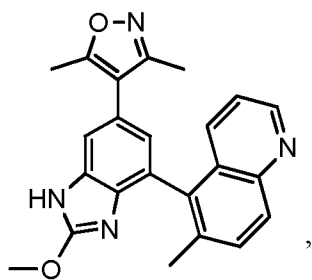
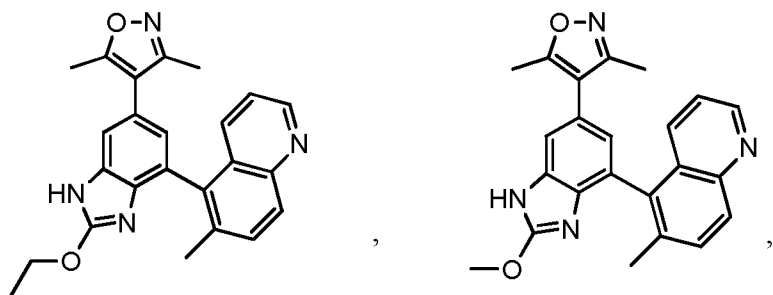
,

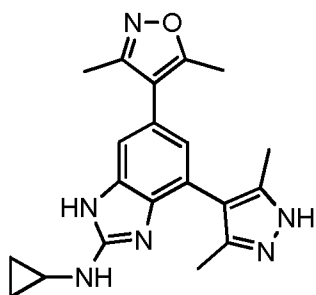


,

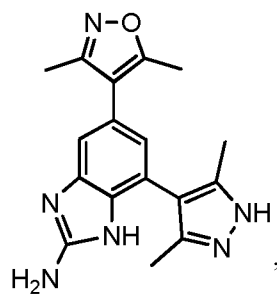


,

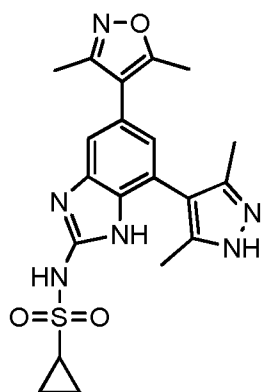




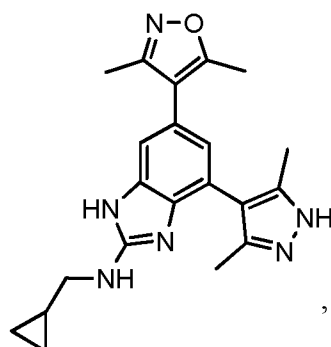
,



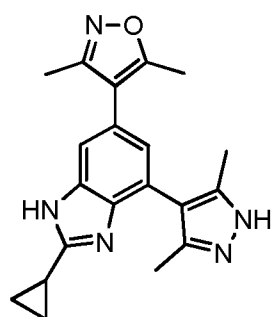
,



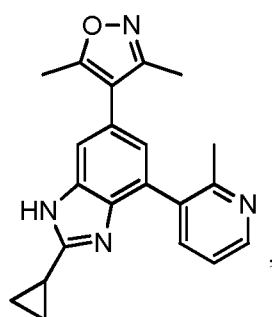
,

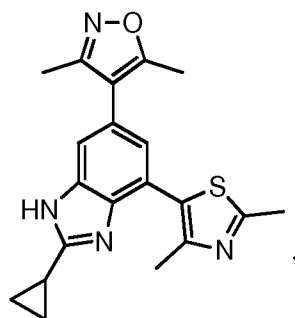
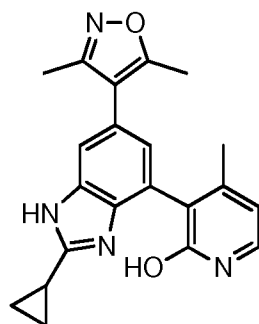
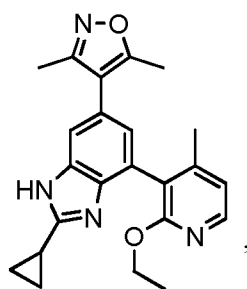
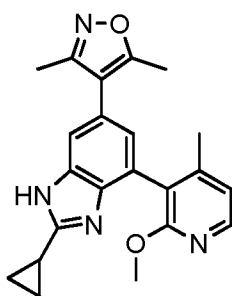
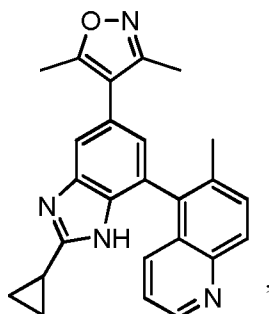
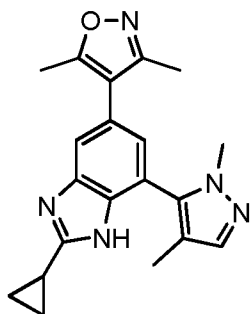
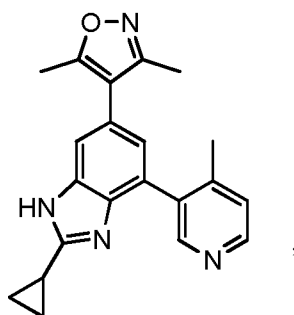
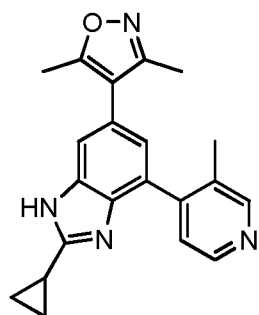


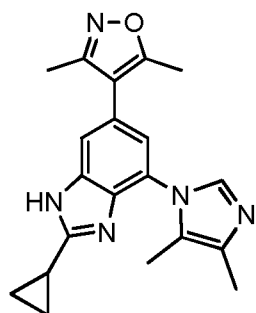
,



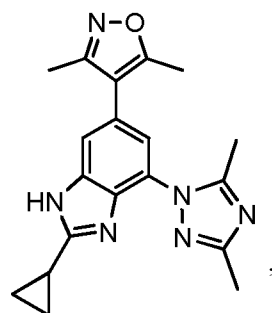
,



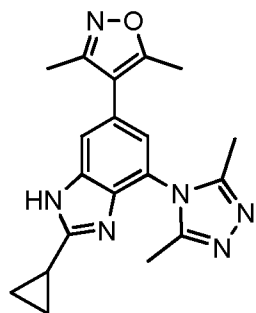




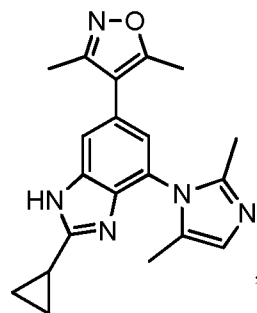
,



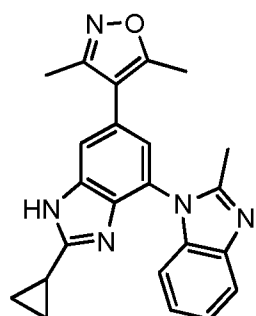
,



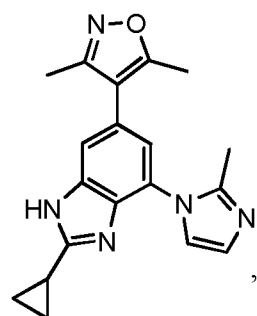
,



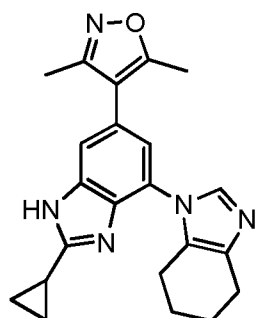
,



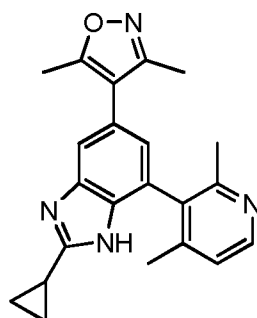
,



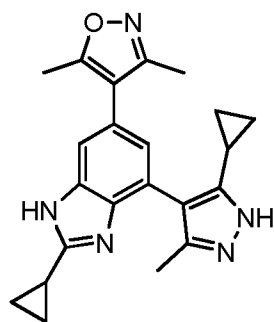
,



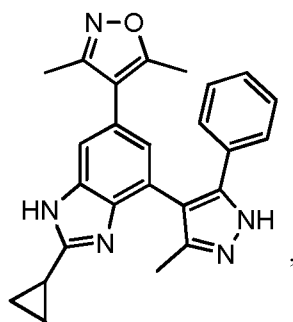
,



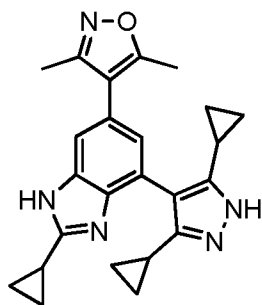
,



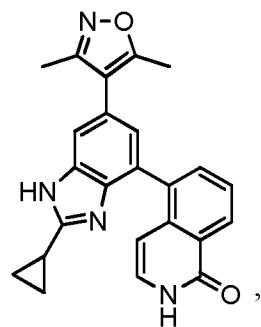
,



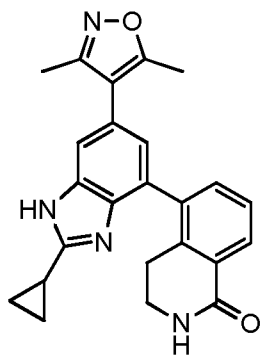
,



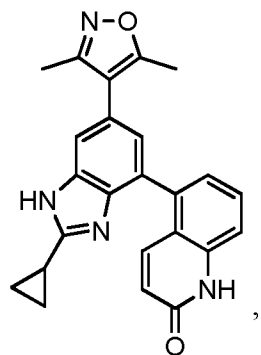
,



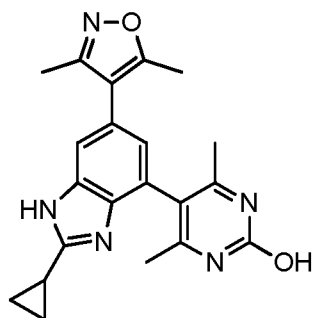
,



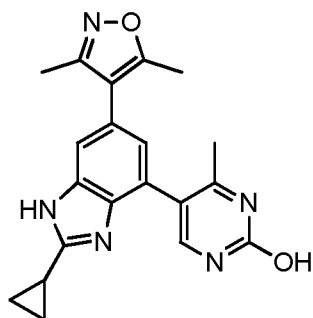
,



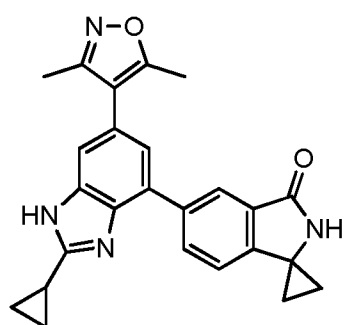
,



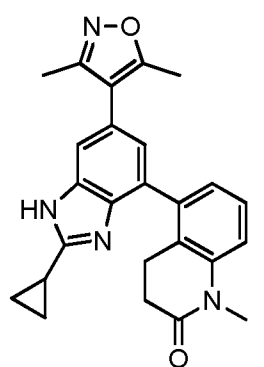
,



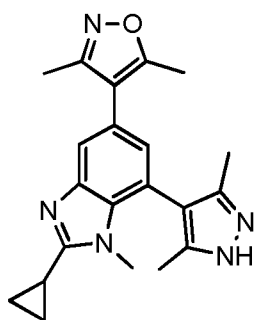
,



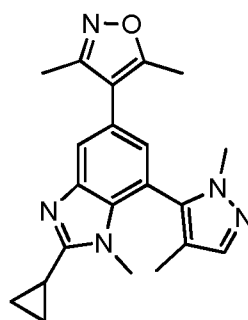
,



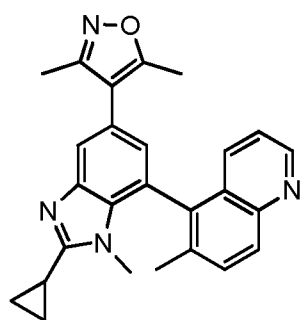
,



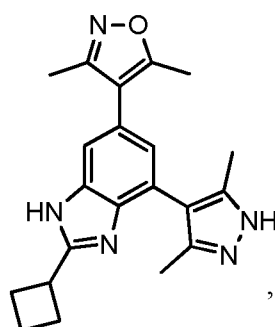
,



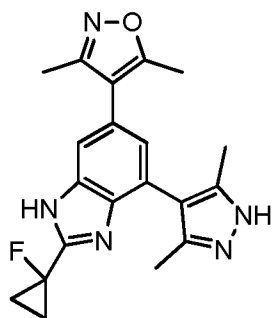
,



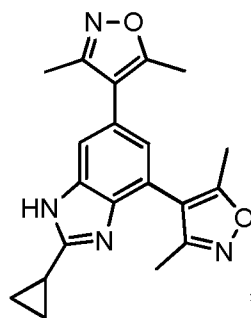
,



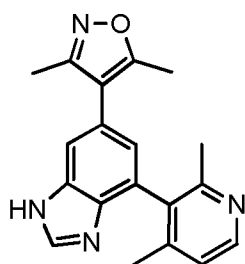
,



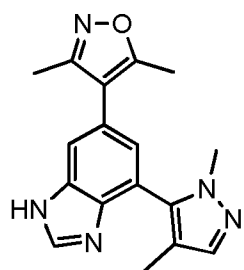
,



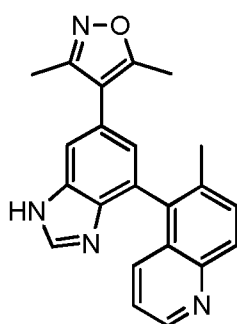
,



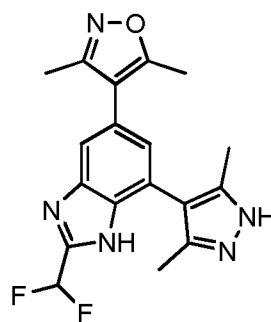
,



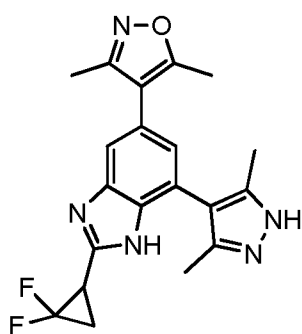
,



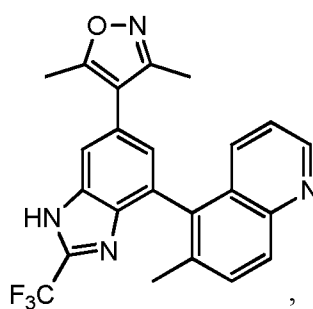
,



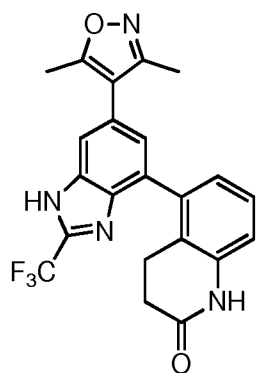
,



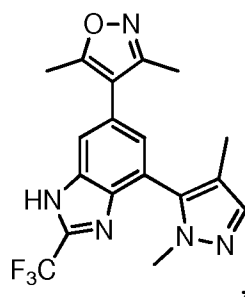
,



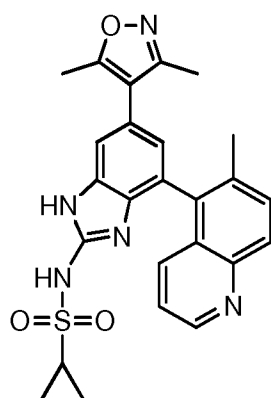
,



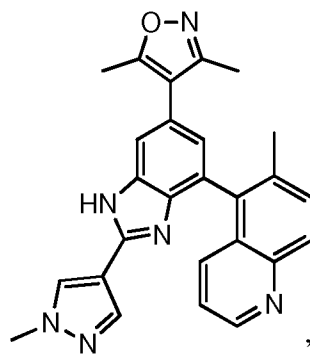
,



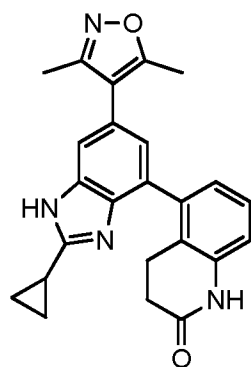
,



,



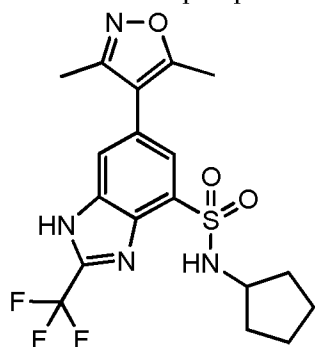
,



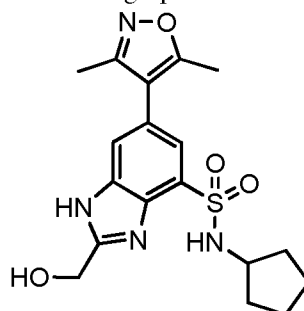
și

.

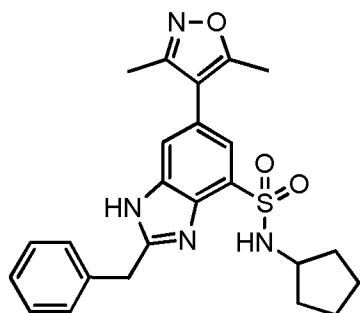
Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din



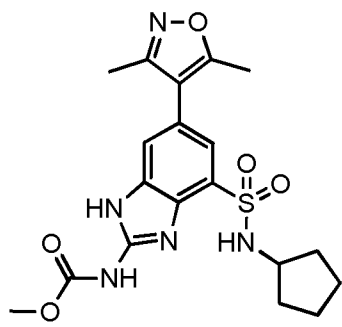
,



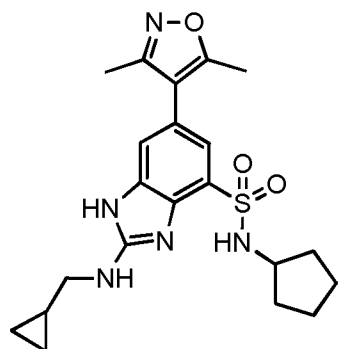
,



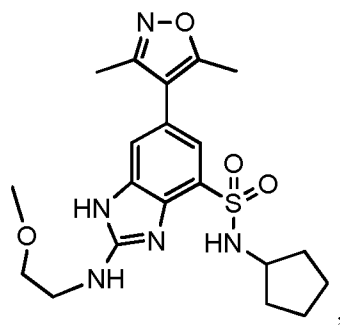
,



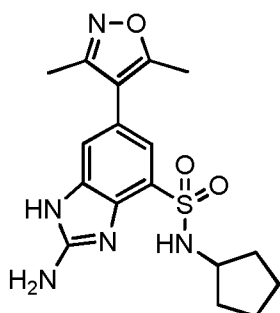
,



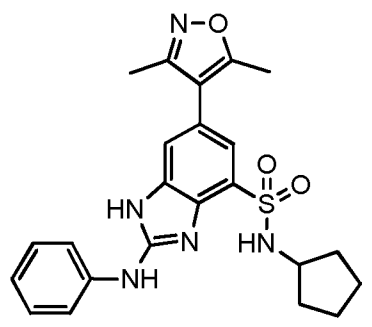
,



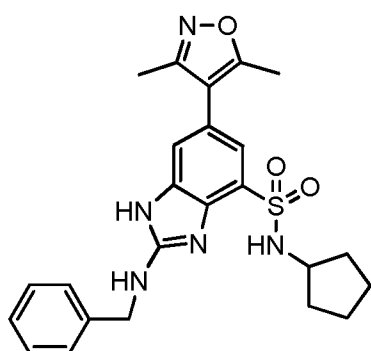
,



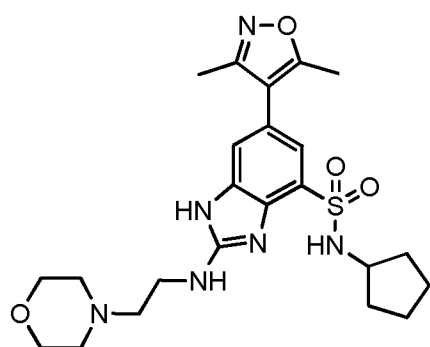
,



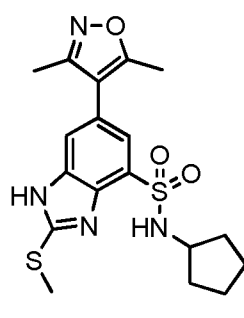
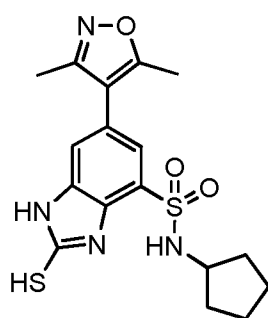
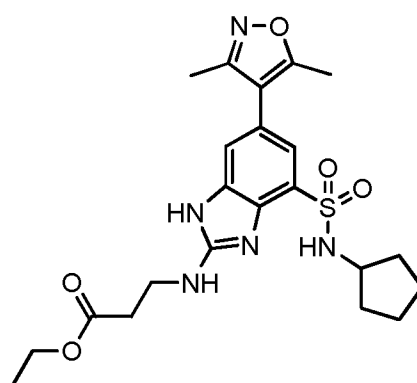
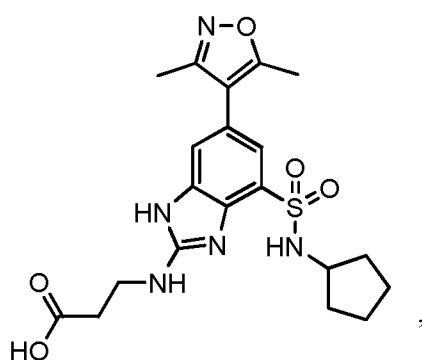
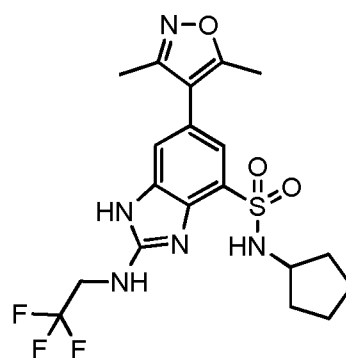
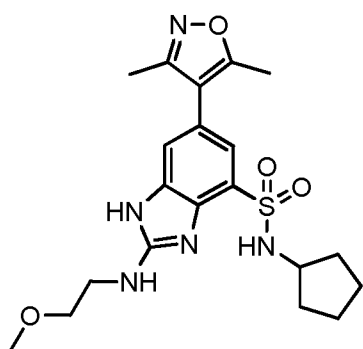
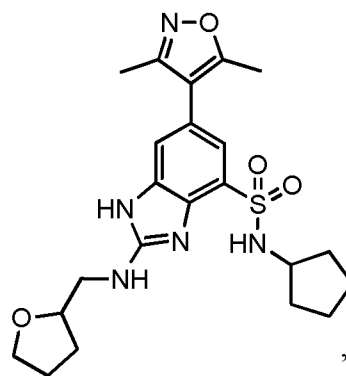
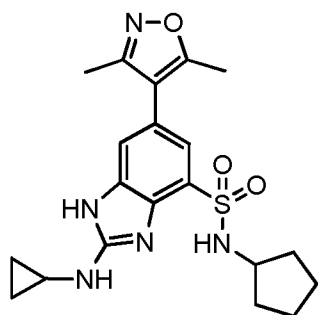
,

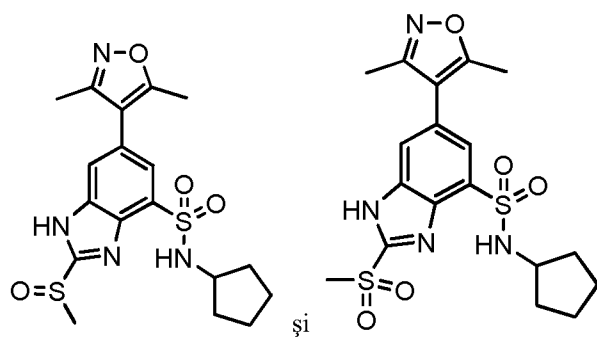


,

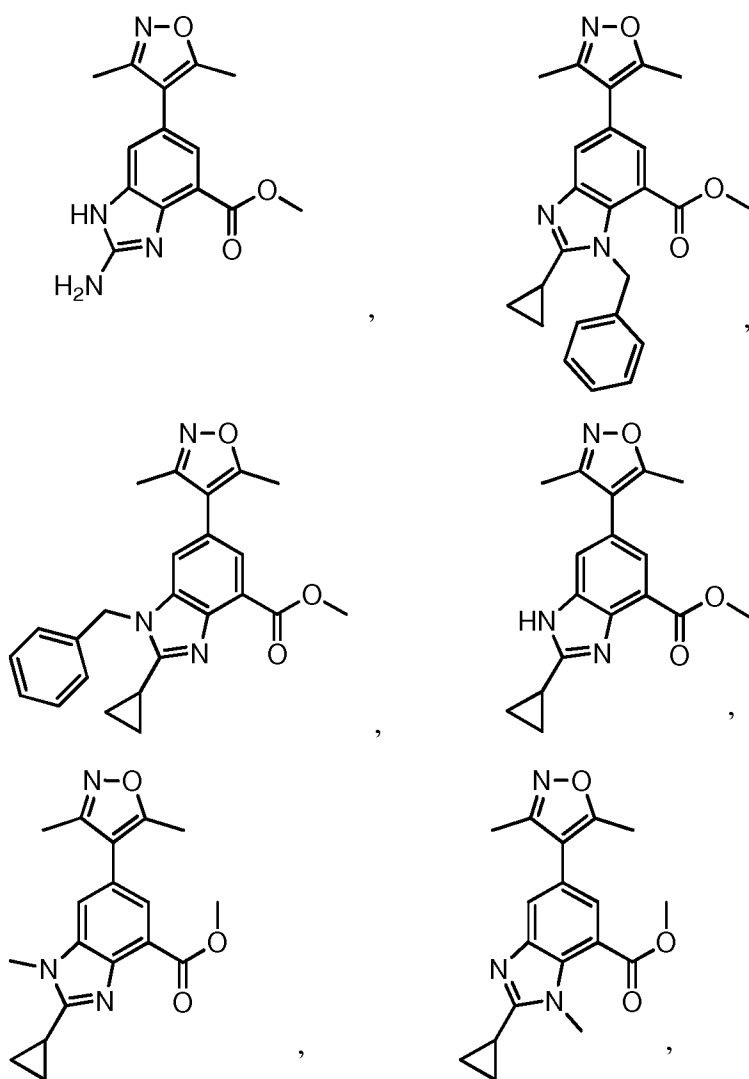


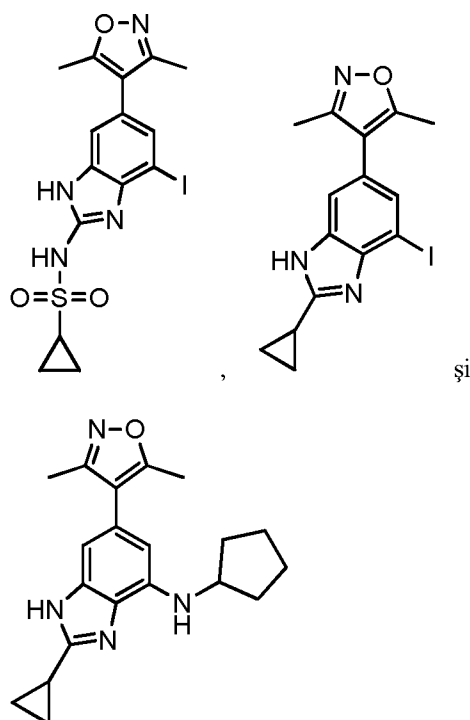
,





Un alt aspect prevede un compus selectat din grupul constand din





Un alt aspect prevede o compoziție farmaceutică ce conține un compus descris în prezentul document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

- 5 Un alt aspect prevede o utilizare a unui compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în terapie. Un alt aspect prevede o metodă de tratament al unui subiect care are o boală sau o stare receptivă la inhibarea unei proteine conținând domeniu bromic, care include administrarea unei cantități eficiente terapeutic de un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele aspecte, proteina conținând domeniu bromic este
- 10 BRD4.

- În unele aspecte, boala sau starea este selectată dintre o boală autoimună, o boală inflamatorie, o boală neurodegenerativă, o tulburare cardiovasculară, o tulburare renală, o infecție virală sau obezitate. În unele aspecte, boala sau starea este selectată dintre artrită reumatoidă, osteoartrită, ateroscleroză, psoriazis, lupus eritematos sistemic, scleroză multiplă, boală inflamatorie a
- 15 intestinului, astm, boală cronică obstructivă a căilor respiratorii, pneumonită, dermatită, alopecie, nefrită, vasculită, ateroscleroză, boală Alzheimer, hepatită, ciroză biliară primară, colangită sclerotică, diabet (inclusiv diabet zaharat de tip I) și respingere acută a organelor transplantate. În unele aspecte, boala sau starea este cancer, inclusiv cancere hematologice, limfom, mieloame multiple, leucemii, un neoplasm sau o tumoră (de exemplu o tumoră solidă). În unele aspecte,
- 20 boala sau starea este un neoplasm sau cancer de colon, rect, prostată (de exemplu cancer de prostata rezistent la castrare), plămân (de exemplu, cancer pulmonar nemicrocelular), pancreas, ficat, rinichi, col, uter, stomac, ovar, glandă mamară (de exemplu cancer mamar bazal sau asemănător celui bazal și cancer mamar triplu-negativ), piele (de exemplu, melanom), sistem nervos (inclusiv creier, meninge sau sistem nervos central), inclusiv un neuroblastom, un
- 25 glioblastom, un meningiom și un meduloblastom. În unele aspecte, boala sau starea este un carcinom. În unele aspecte, boala sau starea este un carcinom hepatocelular. În unele aspecte, boala sau starea este un limfom. În unele aspecte, boala sau starea este un limfom cu celule B. În unele aspecte, boala sau starea este limfom Burkitt. În unele aspecte boala sau starea este limfom difuz cu celule B mari. În unele aspecte boala sau starea este mielom multiplu. În unele aspecte,
- 30 boala sau starea este leucemie limfocitară cronică. În unele exemple de realizare boala sau starea este carcinom median NUT. În unele exemple de realizare subiectul este un om.

În unele aspecte, compusul este administrat intravenos, intramuscular, parenteral, nazal sau oral. Într-un aspect, compusul este administrat oral.

- 35 Invenția prevede, de asemenea, o metodă de inhibare a unei domeniu bromic, care include contactarea domeniului bromic cu un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Invenția prevede, de asemenea, utilizarea unui compus cu Formula (I), sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli sau stări receptive la inhibarea domeniului bromic.

Invenția prevede, de asemenea, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie.. Invenția prevede suplimentar un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea unui subiect având o boală sau o stare receptivă la inhibarea unei proteine conținând domeniu bromic. Invenția prevede, de asemenea, un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratament descrisă mai sus. Invenția prevede, de asemenea, utilizarea unui compus cu Formula (I), sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unui subiect având o boală sau o stare receptivă la inhibarea unei proteine conținând domeniu bromic. Invenția prevede, de asemenea, utilizarea unui compus cu Formula (I), sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru utilizare într-o metodă de tratament descrisă mai sus.

Invenția prevede, de asemenea, truse care includ un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, trusa include suplimentar instrucțiuni de utilizare. Într-un aspect, o trusă include un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și instrucțiunile de utilizare a compuşilor în tratamentul bolilor sau stărilor descrise mai sus.

Invenția prevede, de asemenea, articole de fabricație, care includ un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un exemplu de realizare, containerul poate fi o fiolă, borcan, ampulă, seringă preîncărcată sau o pungă de infuzie intravenoasă.

Descrierea succintă a figurilor

Fig. 1 prezintă modul în care compusul 1020-1018 a inhibat viabilitatea a 240 de linii celulare canceroase. Valorile IC_{50} relative sunt prezentate.

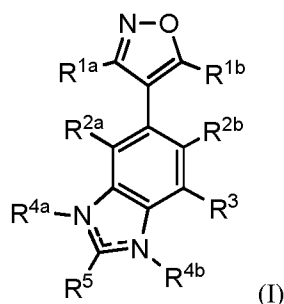
Fig. 2 prezintă inhibarea creșterii tumorii într-un model de xenogrefă MM.1S cu ajutorul compusului 1020-18.

Fig. 3 prezintă inhibarea creșterii tumorii într-un model de xenogrefă DHL-10 cu ajutorul compusului 1020-18.

Fig. 4 prezintă inhibarea cu ajutorul compusului 1020-18 a legării BRD4 la superenhancer-ul IgH.

În prezentul document sunt descriși compuși cu Formula (I), care includ compuși cu Formulele (Ia), (Ib), (Ic), (Id) și (Ie), compoziții și formulări care conțin astfel de compuși și metode de utilizare și fabricare a astfel de compuși.

Un aspect al descrierii de față se referă la compuși cu Formula (I)



in care

R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

R^{2a} și R^{2b} sunt fiecare independent H sau halogen;

R^3 este

acid boric sau halo; sau

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} ,

arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

unul dintre R^{4a} și R^{4b} este selectat din grupul constând din H și alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , iar celălalt este absent;

R^5 este

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , haloalchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ; și

fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din acil, alchil C_{1-10} ,

alcoxi C_{1-10} , amino, amido, amidino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C_{1-10} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} , heteroarilalchil C_{6-20} , hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl, tiocianat, tiol și tionă;

în care grupările alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} sunt opțional substituite cu de la 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C_{1-6} , aril C_{5-10} , halo, haloalchil C_{1-6} , ciano, hidroxi și alcoxi C_{1-6} ;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compușii cu Formula (I) (care includ compuși cu oricare dintre Formulele (Ia), (Ib), (Ic), (Id) și (Ie), descriși mai jos) pot include, în mod independent, una sau mai multe dintre următoarele caracteristici. Se va recunoaște că caracteristicile specificate în fiecare exemplu de realizare pot fi combinate cu alte caracteristici specificate pentru a oferi variante de realizare suplimentare.

În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt independent alchil C_{1-6} care, astfel cum este definit în prezentul document, include alchenil, alchil și cicloalchil. În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt diferiți, iar în alți compuși R^{1a} și R^{1b} sunt aceiași. În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent un alchil C_{1-6} opțional substituit cu 1-5 grupări R^{20} . În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt ambii metil. În unii compuși, unul dintre R^{1a} sau R^{1b} este un metil, iar celălalt este un metil substituit cu un hidroxi. În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt ambii metil substituit cu un hidroxi. În unii compuși, unul dintre R^{1a} sau R^{1b} este un metil, iar celălalt este un metil substituit cu o amină. În unii compuși, R^{1a} și R^{1b} sunt ambii metil substituit cu o amină.

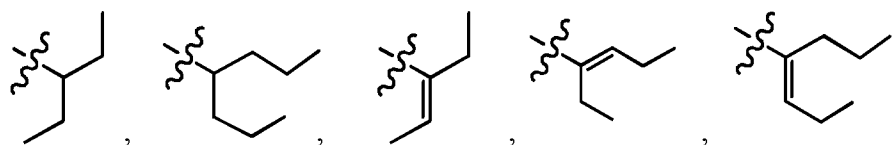
În unii compuși, R^{2a} și R^{2b} sunt ambii H. În unii compuși, R^{2a} și R^{2b} sunt ambii halogen. În unii compuși, unul dintre R^{2a} și R^{2b} este H și celălalt este halo. În unii compuși halo este -F sau -Cl.

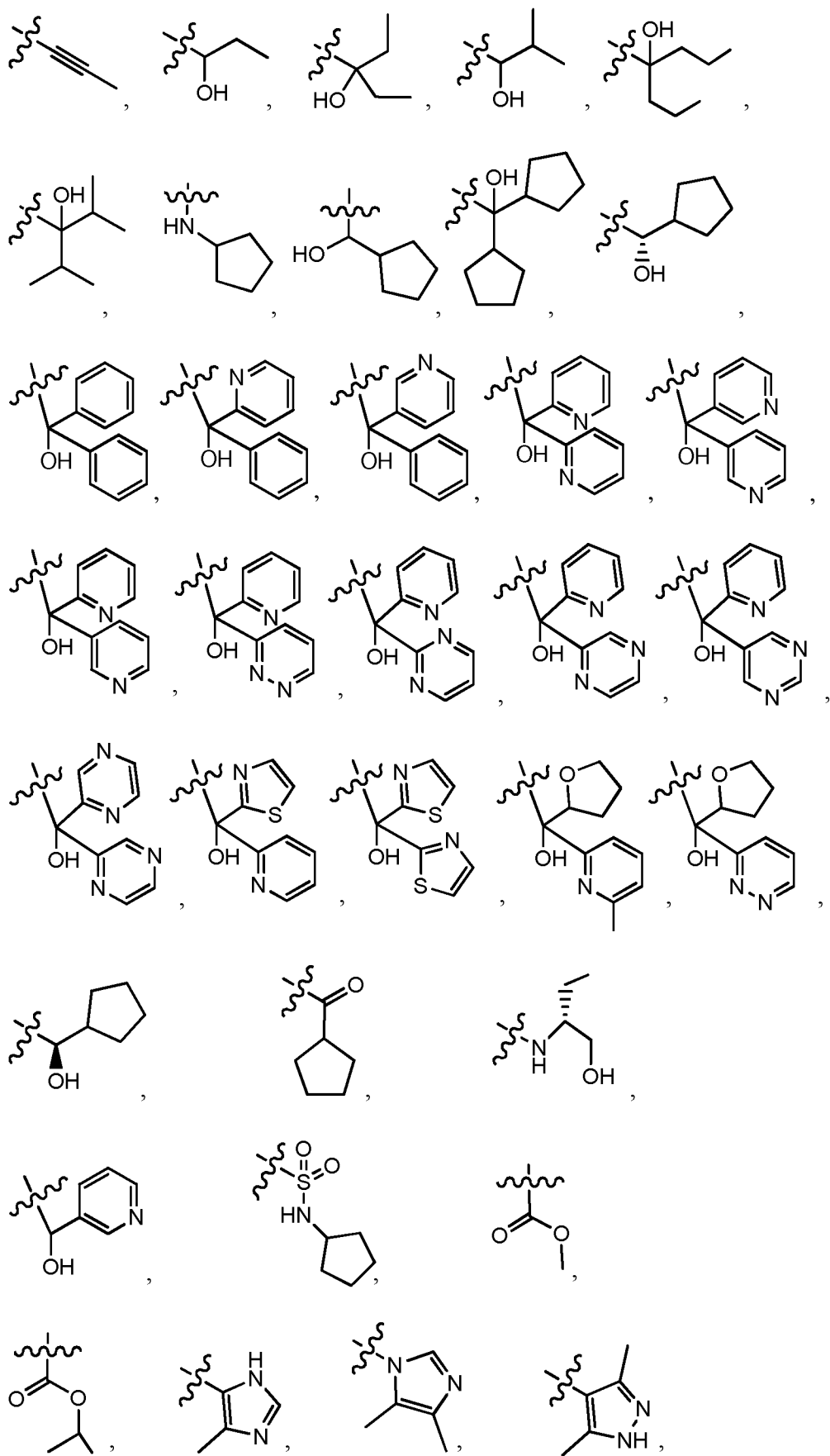
În unii compuși, R^3 este acid boric, un ester al acidului boric sau halo. În unii compuși, R^3 este $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$, în care R^a și R^b sunt descriși mai sus. În unii compuși, R^3 este $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$, în care fiecare R^a și R^b este independent alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , heteroalchil C_{1-10} sau heteroaril C_{5-10} , fiecare dintre care putând fi opțional substituit astfel cum este descris mai sus. De exemplu, în unii compuși R^3 este $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$, în care fiecare R^a și R^b este independent aril C_{5-10} sau heteroaril C_{5-10} . În unii compuși, R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , în care R^{20} este descris mai sus. În unii compuși, R^3 este alchil C_{1-10} ,

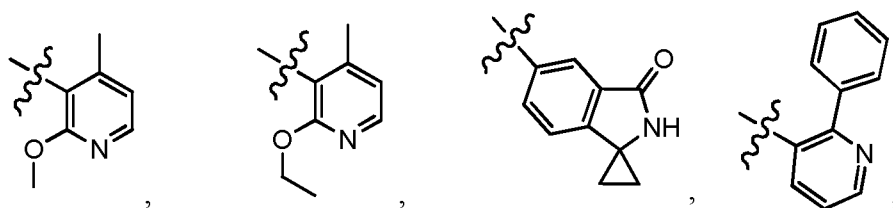
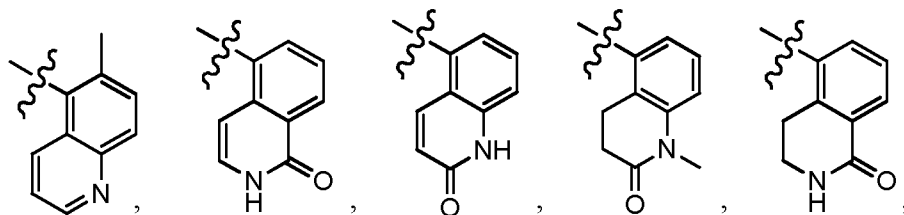
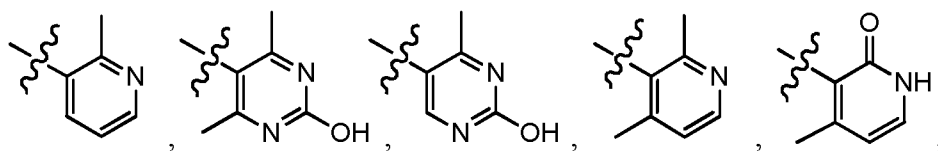
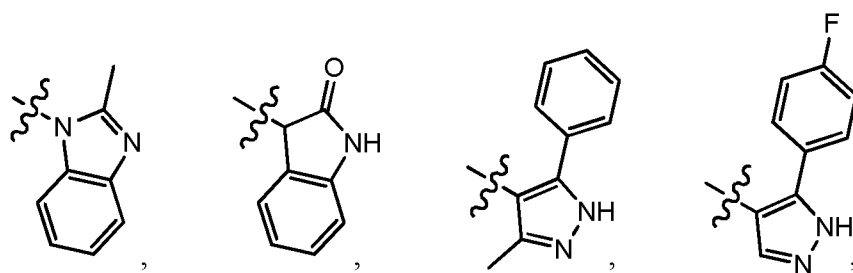
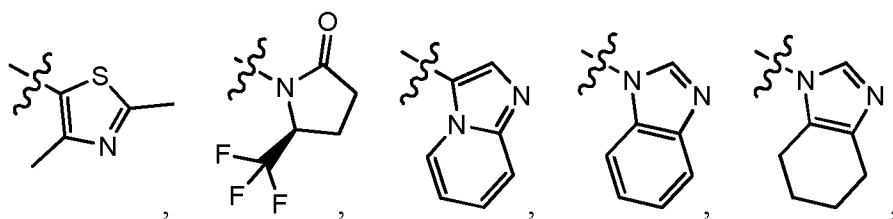
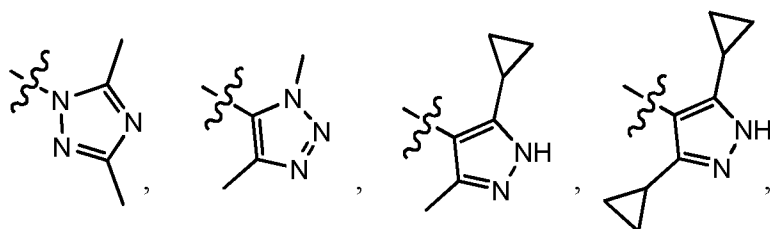
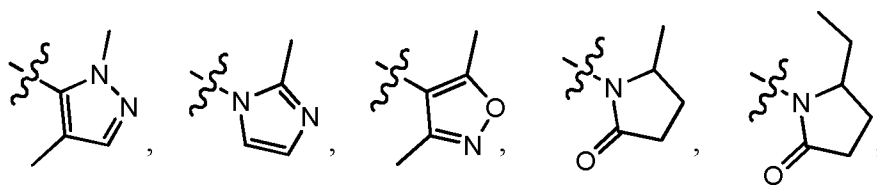
alcoxi C_{1-10} sau heteroalchil C_{1-10} , fiecare dintre care putând fi opțional substituit astfel cum este descris mai sus. În unii compuși, heteroalchilul este un heterocicloalchil. În alți compuși, R^3 este arilalchil C_{6-20} sau heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care putând fi opțional substituit astfel cum este descris mai sus. În alți compuși, R^3 este aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroaril C_{5-10} sau heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care putând fi opțional substituit astfel cum este descris mai sus. În unii compuși, R^3 este amino opțional substituit astfel cum este descris mai sus. De exemplu, în unii compuși R^3 este $-NH_2$, și în alți compuși R^3 este $-NR^yR^z$, în care R^y și R^z împreună cu azotul la care aceștia sunt legați formează un heteroalchil C_{1-10} sau heteroaril C_{5-10} , fiecare dintre care putând fi opțional substituit astfel cum este descris mai sus.

Alte exemple nelimitative de R^3 includ următoarele:

[001]









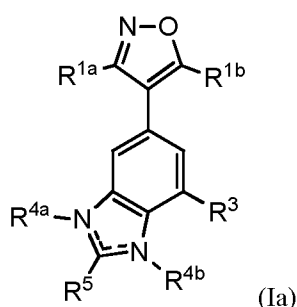
10

15

exemplu, în unii compuși R^5 este $-NHS(O)_2R^a$, în care R^a este ciclopropil. În unii compuși, R^5 este selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , haloalchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , în care R^{20} este descris mai sus. În unii compuși, R^5 este alchil C_{1-10} opțional substituit astfel cum este descris mai sus. În unii compuși alchil C_{1-10} este un cicloalchil C_{1-10} , de exemplu ciclopropil. În alți compuși, R^5 este amino opțional substituit astfel cum este descris mai sus. De exemplu, în unii compuși R^5 este $-NH_2$, și în alți compuși R^5 este $-NR^yR^z$, în care R^y este H și R^z este alchil, de exemplu, ciclopropil. În alți compuși, R^5 este alcoxi, de exemplu, metoxi.

În unii compuși, R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} și R^5 sunt substituiți opțional cu de la 1 până la 5 (adică 1, 2, 3, 4 sau 5) grupări R^{20} astfel cum este descris mai sus. În unii compuși, R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} și R^5 sunt substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 grupări R^{20} . În unii compuși, fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din alchil, alcoxi, amino, ciano, halo, haloalchil, heteroalchil, hidroxi și sulfonil. În unii compuși, fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din aril, alchilaril, heteroaril și heteroalchilaril. În unii compuși, R^{1a} , R^{1b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} și R^5 nu sunt substituiți. În unii compuși, R^{20} nu este substituit.

Un subset de compuși cu Formula (I) se referă la compuși cu Formula (Ia)



în care

R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

R^3 este

acid boric sau halo; sau

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

unul dintre R^{4a} și R^{4b} este selectat din grupul constând din H și alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , iar celălalt este absent;

R^5 este

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

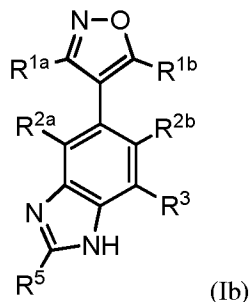
fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ; și

fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din acil, alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, amido, amidino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C_{1-10} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} , heteroarilalchil C_{6-20} , hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonil, tiocianat, tiol, și tionă;

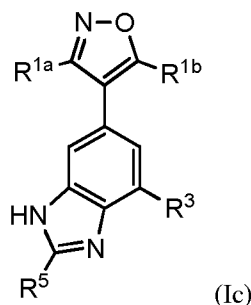
în care grupările alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} sunt substituite opțional cu 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C_{1-6} , aril C_{5-10} , halo, haloalchil C_{1-6} , ciano, hidroxi și alcoxi C_{1-6} ;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Un alt subset de compuși cu Formula (I) se referă la compuși cu Formula (Ib)



- in care
 R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;
 5 R^{2a} și R^{2b} sunt fiecare independent H sau halo;
 R^3 este
 acid boric sau halo; sau
 $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau
 selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} ,
 10 arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;
 R^5 este
 $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau
 selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , haloalchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino,
 15 aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și
 heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;
 fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constând din H, alchil C_{1-10} ,
 aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre
 20 care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ; și
 fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din acil, alchil C_{1-10} ,
 alcoxi C_{1-10} , amino, amido, amidino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , azido, carbamoil, carboxil, ester
 carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C_{1-10} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} ,
 heteroarilalchil C_{6-20} , hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl,
 25 tiocianat, tiol, și tionă;
 în care grupările alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și
 heteroarilalchil C_{6-20} sunt substituite opțional cu 1 până la 3 substituenți selectați independent
 dintre alchil C_{1-6} , aril C_{5-10} , halo, haloalchil C_{1-6} , ciano, hidroxi și alcoxi C_{1-6} ;
 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.
 30 Un alt subset de compuși cu Formula (I) se referă la compuși cu Formula (Ic)



- in care
 R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;
 35 R^3 este
 acid boric sau halo; sau
 $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau
 selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} ,
 arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind
 40 opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

R⁵ este

-C(O)OR^a, -NHC(O)OR^a, -NHS(O)₂R^a sau -S(O)₂NR^aR^b; sau

selectat din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀, haloalchil C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, amino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și

heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀,

aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰; și

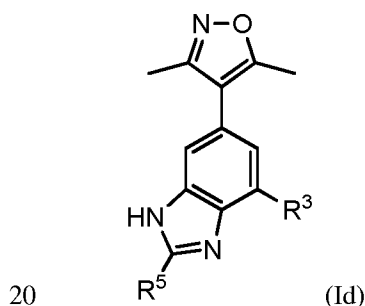
fiecare R²⁰ este selectat independent din grupul constand din acil, alchil C₁₋₁₀,

alcoxi C₁₋₁₀, amino, amido, amidino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C₁₋₁₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀, heteroarilalchil C₆₋₂₀, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl, tiocianat, tiol, și tionă;

în care grupările alchil C₁₋₁₀, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀ sunt substituite opțional cu 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C₁₋₆, aril C₅₋₁₀, halo, haloalchil C₁₋₆, ciano, hidroxi și alcoxi C₁₋₆;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Un alt subset de compuși cu Formula (I) se referă la compuși cu Formula (Id)



în care

R³ este

acid boric sau halo; sau

-C(O)OR^a, -NHC(O)OR^a, -NHS(O)₂R^a sau -S(O)₂NR^aR^b; sau

selectat din grupul constand din alchil C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, amino, aril C₅₋₁₀,

arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

R⁵ este

-C(O)OR^a, -NHC(O)OR^a, -NHS(O)₂R^a sau -S(O)₂NR^aR^b; sau

selectat din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀, haloalchil C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, amino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și

heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰;

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constand din H, alchil C₁₋₁₀,

aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀, fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R²⁰; și

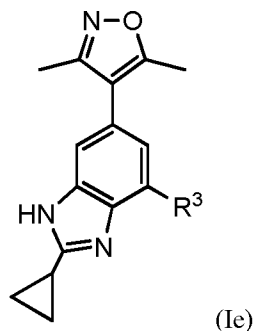
fiecare R²⁰ este selectat independent din grupul constand din acil, alchil C₁₋₁₀,

alcoxi C₁₋₁₀, amino, amido, amidino, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C₁₋₁₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀, heteroarilalchil C₆₋₂₀, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl, tiocianat, tiol, și tionă;

în care grupările alchil C₁₋₁₀, aril C₅₋₁₀, arilalchil C₆₋₂₀, heteroalchil C₁₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ și heteroarilalchil C₆₋₂₀ sunt substituite opțional cu 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C₁₋₆, aril C₅₋₁₀, halo, haloalchil C₁₋₆, ciano, hidroxi și alcoxi C₁₋₆;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Un alt subset de compuși cu Formula (I) se referă la compuși cu Formula (Ie)



in care

R^3 este

acid boric sau halo; sau

5 $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constand din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} ,

arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constand din H, alchil C_{1-10} ,

10 aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ; și

fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constand din acil, alchil C_{1-10} ,

15 alcoxi C_{1-10} , amino, amido, amidino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C_{1-10} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} , heteroarilalchil C_{6-20} , hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonyl, tiocianat, tiol, și tionă;

în care grupările alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} sunt substituite opțional cu 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C_{1-6} , aril C_{5-10} , halo, haloalchil C_{1-6} , ciano, hidroxi și alcoxi C_{1-6} ;

20 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Dacă nu s-a definit altfel, toți termenii tehnici și științifici utilizați în prezentul document au aceeași semnificație în general înțeleasă de un specialist în domeniu. Trebuie remarcat faptul că astfel cum s-a utilizat în prezentul document și în revendicările anexate, formele singulare „un” și „o” includ referenții pluralului în afară de cazul când contextul dictează în mod clar altceva. 25 Astfel, de exemplu, referirea la „compusul” include o pluralitate de astfel de compuși și referirea la „analiza” include referirea la una sau mai multe analize și echivalenți ai acestora cunoscute specialiștilor în domeniu, și așa mai departe.

O liniuță la partea din față sau la sfârșitul unei grupări chimice este o chestiune de conveniență; grupările chimice pot fi descrise cu sau fără una sau mai multe liniuțe fără a pierde sensul lor obișnuit. O linie ondulată trasă printr-o linie într-o structură indică un punct de legare la o grupare. O linie punctată indică o legătură opțională. Cu excepția cazului când se solicită chimic sau structural, direcționalitatea nu este indicată sau implicată de ordinea în care o grupare chimică este scrisă. De exemplu, gruparea „ $-SO_2CH_2-$ ” este echivalentă cu „ $-CH_2SO_2-$ ”, și ambele pot fi conectate în orice direcție. Prefixul „ C_{u-v} ” indică faptul că următoarea grupare are de la u până la v 35 atomi de carbon, unul sau mai mulți dintre care, în anumite grupări (de exemplu, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil etc.), pot fi înlocuiți cu unul sau mai mulți heteroatomi sau grupări heteroatomice. De exemplu, „alchil C_{1-6} ” indică faptul că gruparea alchil are de la 1 până la 6 atomi de carbon.

De asemenea, anumite denumiri chimice alternative utilizate în mod obișnuit pot sau nu pot fi 40 utilizate. De exemplu, o grupare divalentă, cum ar fi o grupare divalentă „alchil”, o grupare divalentă „aril”, etc., poate fi menționată ca o grupare „alchilenă” sau o grupare „alchilenil”, o grupare „arilen” sau o grupare „arilenil”, respectiv.

„Alchil” se referă la orice grupare hidrocarbonică alifatică, adică orice grupare hidrocarbonică nearomatică, liniară, ramificată, ciclică sau spiro sau un izomer sau o combinație a acestora. Astfel cum s-a utilizat în prezentul document, termenul „alchil” include termeni utilizați în domeniu 45 pentru a descrie grupări hidrocarbonice alifatică saturate și nesaturate cu unul sau mai multe puncte de legare, inclusiv alchenil (o grupare alifatică conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon), alchilenă (o grupare alifatică bivalentă), alchilil (o grupare alifatică conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon), cicloalchil (o grupare alifatică ciclică), alchilcicloalchil (o grupare

alifatică ramificată sau liniară legată la o grupare alifatică ciclică), și altele asemenea. Grupările alchil includ, dar nu sunt limitate la, metil; etil; propil precum propan-1-il, propan-2-il (izo-propil) și ciclopropil precum-ciclopropan 1-il, etc .; butil precum butan-1-il, butan-2-il (sec-butil), 2-metil-propan-1-il (izo-butil), 2-metil-propan-2-il (t-butil), ciclobutan-1-il; butenă (de exemplu (*E*)-but-2-enă, (*Z*)-but-2-enă); pentil; pentenă; hexil; hexenă; octil; decil; ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, metilciclohexil, spiro[2.4]heptil, și alții asemenea. O grupare alchil cuprinde de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon, de exemplu, de la 1 până la 6 atomi de carbon. În unele exemple de realizare, alchil este o grupare hidrocarbonică alifatică saturată, liniară sau ramificată, monovalentă, care conține de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon, de exemplu, de la 1

10 până la 6 atomi de carbon.
 „Alchenil” este un subset al „alchil” și se referă la o grupare alifatică conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon și având de la 2 până la aproximativ 10 atomi de carbon, de exemplu, de la 2 până la 6 atomi de carbon sau 2 până la 4 atomi de carbon și având cel puțin un sit de nesaturare vinil ($>C = C<$). Grupările alchenil includ etenil, propenil, 1,3-butadienil, și altele asemenea. Alchinil poate avea de la 2 până la aproximativ 10 atomi de carbon, de exemplu de la 2 până la 6 atomi de carbon sau 2 până la 4 atomi de carbon.

15 „Alchinil” este un subset al „alchil” și se referă la o grupare alifatică conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Termenul „alchinil” se înțelege de asemenea să includă acele grupări care au o legătură triplă și o legătură dublă.

20 „Alcoxi” se referă la gruparea-O-alchil, în care gruparea alchil poate fi opțional substituită. Alcoxi include, prin exemplu, metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi și n-pentoxi.

„Acil” se referă la o grupare $-C(=O)R$, unde R este hidrogen, alchil, cicloalchil, cicloheteroalchil, aril, arilalchil, heteroalchil, heteroaril sau heteroarilalchil astfel cum s-a definit în prezentul document, fiecare dintre care putând fi opțional substituit, astfel cum s-a definit în prezentul document. Exemplele reprezentative includ, dar nu sunt limitate la formil, EtOAcil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetil-carbonil, benzoil, benziloxicarbonil și alții asemenea.

25 „Amido” se referă atât la o grupare „C-amido” care se referă la gruparea $-C(=O)NR^yR^z$, cât și la o grupare „N-amido” care se referă la gruparea $-NR^yC(=O)R^z$, în care R^y și R^z sunt selectați independent din grupul constând din hidrogen, alchil, aril, heteroalchil, heteroaril (fiecare dintre care putând fi opțional substituit), și în care R^y și R^z sunt uniți opțional împreună cu atomul de azot sau carbon legat la aceasta pentru a forma o grupare heterocicloalchil opțional substituită.

„Amino” se referă la gruparea $-NR^yR^z$, în care R^y și R^z sunt selectați independent din grupul constând din hidrogen, alchil, aril, heteroalchil, heteroaril (fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit), și în care R^y și R^z sunt uniți opțional împreună cu azotul legat la aceasta pentru a forma un heterocicloalchil sau heteroaril (fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit).

35 „Amidino” se referă la gruparea $-C(=NR^x)NR^yR^z$, unde R^x , R^y și R^z sunt selectați independent din grupul constând din hidrogen, alchil, aril, heteroalchil, heteroaril (fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit) și unde R^y și R^z sunt legate opțional împreună cu atomul de azot legat la aceasta pentru a forma un heterocicloalchil sau heteroaril (fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit).

40 „Aril” se referă la o grupare cu unul sau mai multe inele aromatice. Acesta poate fi un singur inel aromatic sau inele aromatice multiple care sunt condensate, legate covalent sau legate printr-unul sau mai multe, cum ar fi un fragment metilen sau etilenă. Grupările aril includ, dar nu sunt limitate la, acele grupări derivate din acenaftilen, antracen, azulen, benzen, bifenil, crisen, ciclopentadienil anion, difenilmetil, fluoranten, fluoren, indan, inden, naftalen, perilen, fenalen, fenantren, piren, trifenilen și alții asemenea. O grupare aril conține de la 5 până la aproximativ 20 atomi de carbon, de exemplu, de la 5 până la 20 atomi de carbon, de exemplu de la 5 până la 10 atomi de carbon. În unele exemple de realizare, aril este un singur inel aromatic sau inele aromatice multiple care sunt condensate împreună.

50 „Arilalchil” (de asemenea „aralchil”) se referă la o grupare aril legată la o grupare alchil. Grupările arilalchil includ, dar nu sunt limitate la, benzil, tolil, dimetilfenil, 2-feniletan-1-il, 2-naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobenzil, fenilvinil, difenilmetil și alții asemenea. De exemplu, „arilalchil” poate fi legat la restul compusului cu Formula (I) prin gruparea aril. Alternativ, „arilalchil” poate fi legat la restul compusului cu Formula (I) prin gruparea alchil. În cazul în care fragmente alchil specifice sunt destinate, nomenclatura arilalchani, arilalchenil și/sau arilalchinil poate fi utilizată. O grupare arilalchil conține de la 6 până la aproximativ 30 atomi de carbon, de exemplu porțiunea alchil a grupării arilalchil poate cuprinde de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon și porțiunea aril a grupării arilalchil poate cuprinde de la 5 până la aproximativ 20 atomi

de carbon. În unele cazuri o grupare arilalchil cuprinde de la 6 până la aproximativ 20 atomi de carbon, de exemplu porțiunea alchil a grupării arilalchil poate cuprinde de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon și porțiunea aril a grupării arilalchil poate cuprinde de la 5 până la aproximativ 10 atomi de carbon.

- 5 „Arioxi” se referă la gruparea -O-aril, inclusiv prin exemplu, fenoxi și naftoxi.
 „Azido” se referă la gruparea -N₃.
 „Acid boric” se referă la gruparea -B(OH)₂.
 „Ester al acidului boric” se referă la un derivat de ester al unui acid boric. Derivații adecvați de
 10 esteri ai acidului boric includ pe cei cu Formula -B(OR)₂, unde R este hidrogen, alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit. De exemplu, esterul acidului boric poate fi ester pinacolic sau ester catecolic.
 „Carbamoil” se referă la gruparea -C(O)NR^yR^z, unde R^y și R^z sunt definite ca în „amino” de mai sus.
 „Carbonil” se referă la gruparea divalentă -C(O)-, care este echivalentă cu -C(=O)-.
 15 „Carboxil” sau „carboxi” se referă la -COOH sau sărurile acestuia.
 „Ester carboxilic” sau „ester carboxi” se referă la grupările -C(O)OR, în care R este hidrogen, alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit. Într-un exemplu de realizare, R este alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit.
 20 „Ciano” sau „carbonitril” se referă la gruparea -CN.
 „Cicloalchil” este un subset al „alchil” și se referă la o grupare ciclică saturată sau parțial saturată din de la 3 până la aproximativ 10 atomi de carbon și fără heteroatomi în ciclu și având un singur inel sau inele multiple, inclusiv sisteme inelare condensate, în punte și spiro. Pentru sistemele inelare multiple având inele aromatice și nearomatice care nu au heteroatomi în ciclu,
 25 termenul „cicloalchil” se aplică atunci când punctul de legare este la un atom de carbon nearomatic (de exemplu, 5,6,7,8,-tetrahidronaftalen-5-il). Termenul „cicloalchil” include grupări cicloalchenil. Exemplele de grupări cicloalchil includ, de exemplu, adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclooctil și ciclohexenil.
 „Guanidino” se referă la gruparea -NHC(=NH)NH₂.
 30 „Halo” sau „halogen” se referă la fluoro, cloro, bromo și iodo.
 „Haloalchil” se referă la substituția grupărilor alchil cu 1 până la 5 sau, în unele exemple de realizare, 1 până la 3 grupări halo, de exemplu, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFCIBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, și altele asemenea, și mai include acele grupări alchil, cum ar fi perfluoroalchil, în care toți atomii de hidrogen sunt înlocuiți cu atomi de fluor.
 35 „Haloaril” se referă la grupări aril cu unul sau mai mulți substituenți halo sau halogen. De exemplu, grupările haloaril includ grupări fenil, în care de la 1 până la 5 hidrogeni sunt înlocuiți cu un halogen. Grupările haloaril includ, de exemplu, fluorofenil, difluorofenil, trifluorofenil, clorofenil, clorofluorofenil și alții asemenea.
 40 „Heteroalchil” se referă la o grupare alchil, în care unul sau mai mulți dintre atomii de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt fiecare în mod independent înlocuiți cu un heteroatom identic sau diferit sau grupare heteroatomică. De exemplu, heteroalchil poate include 1, 2 sau 3 grupări heteroatomice, de exemplu 1 grupare heteroatomică. Heteroatomii includ, dar nu sunt limitați la, N, P, O, S, etc. Grupările heteroatomice includ, dar nu sunt limitate la, -NR-,
 45 -O-, -S-, -F-, -P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂, și altele asemenea, unde R este H, alchil, aril, cicloalchil, heteroalchil, heteroaril sau cicloheteroalchil. Termenul „heteroalchil” include heterocicloalchil (o grupare heteroalchil ciclică), alchil-heterocicloalchil (o grupare alifatică ramificată sau liniară legată la o grupare heteroalchil ciclică), și alții asemenea. Grupările heteroalchil includ, dar nu sunt limitate la, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃, -CH₂NRCH₃, și altele asemenea, în
 50 care R este hidrogen, alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril, fiecare dintre care poate fi opțional substituit. O grupare heteroalchil conține de la 1 până la aproximativ 10 atomi de carbon și heteroatomi, de exemplu, de la 1 până la 6 atomi de carbon și heteroatomi.
 „Heteroaril” se referă la o grupare aril, în care unul sau mai mulți dintre atomii de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt fiecare în mod independent înlocuiți cu heteroatomi identici
 55 sau diferiți, astfel cum s-a definit mai sus. De exemplu, heteroaril poate include 1, 2 sau 3 grupări heteroatomice, de exemplu 1 grupare heteroatomică. Grupările heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, grupări derivate din acridină, benzoimidazol, benzotiofen, benzofuran, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolină, cinolină, furan, imidazol, imidazopiridină, indazol, indol, indolină, indolizină, izobenzofuran, izocromen, izoindol, izoindolină, izochinolină, izotiazol,

izoxazol, naftiridină, oxadiazol, oxazol, perimidină, fenantridină, fenantrolină, fenazină, ftalazină, pteridină, purină, piran, pirazină, pirazol, piridazină, piridină, pirimidină, pirol, pirolizină, chinazolină, chinolină, chinolizină, chinoxalină, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofen, triazol, xanten, și altele asemenea. O grupare heteroaril cuprinde de la 5 până la aproximativ 20 atomi de carbon și heteroatomi în inel sau inele, de exemplu, de la 5 până la 20 atomi de carbon și heteroatomi, de exemplu de la 5 până la 10 atomi de carbon și heteroatomi.

„Heteroarilalchil” se referă la o grupare arilalchil, în care unul sau mai mulți atomi de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt înlocuiți independent cu heteroatomi identici sau diferiți, astfel cum s-a definit mai sus. De exemplu, heteroarilalchil poate include 1, 2 sau 3 grupări heteroatomice. Grupările heteroarilalchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări derivate din grupările heteroaril cu substituenți alchil (de exemplu metilpiridină, dimetilizoxazol, etc.), grupări heteroaril hidrogenate (dihidrochinoline, de exemplu 3,4-dihidrochinolină, dihidroizochinoline, de exemplu 1,2-dihidroizochinolină, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc.), izoindolină, izoindoloni (de exemplu izoindolin-1-onă), dihidroftalazină, chinolinonă, spiro[ciclopropan-1,1'-izoindolin]-3'-onă, di(piridin-2-il)metil, di(piridin-3-il)metil, di(piridin-4-il)metil, și altele asemenea. O grupare heteroarilalchil cuprinde de la 6 până la aproximativ 30 atomi de carbon și heteroatomi, de exemplu de la 6 până la aproximativ 20 atomi de carbon și heteroatomi.

„Heterocicloalchil” este un subset al „heteroalchil” și se referă la o grupare cicloalchil saturată sau nesaturată, în care unul sau mai mulți atomi de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt înlocuiți independent cu heteroatomul identic sau diferit. Heteroatomii includ, dar nu sunt limitați la, N, P, O, S, etc. O grupare heterocicloalchil poate conține, de asemenea, un heteroatom încărcat sau grup, de exemplu, o grupare de amoniu cuaternizat, cum ar fi $N^+(R)_2$, în care R este alchil, de exemplu, metil, etil, etc. Grupările heterocicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări derivate din epoxid, imidazolidină, morfolină, piperazină, piperidină, pirazolidină, piperidină, pirolidină, pirolidinonă, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofen, dihidropiridină, tetrahidropiridină, chinuclidină, N-bromopirolidină, N-bromopiperidină, N-cloropirolidină, N-cloropiperidină, un N,N-dialchilpirolidiniu, cum ar fi N,N-pirolidiniu, un N,N-dialchilpiperidiniu, cum ar fi N,N-dimetilpiperidiniu, și altele asemenea. Gruparea heterocicloalchil cuprinde de la 3 până la aproximativ 10 atomi de carbon și heteroatomi în ciclu sau cicluri. În unele exemple de realizare, heterocicloalchil include 1, 2 sau 3 grupări heteroatomice.

„Hidrazino” se referă la gruparea $-NHNH_2$.

„Hidroxi” sau „hidroxil” se referă la gruparea $-OH$.

„Imino” se referă la gruparea $-C(=NR)-$, în care R este hidrogen, alchil, aril, arilalchil, heteroalchil sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit.

„Nitro” se referă la gruparea $-NO_2$.

Termenii „opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul sau circumstanța descrise ulterior pot, dar nu trebuie să aibă loc, și că descrierea include cazuri în care evenimentul sau circumstanța are loc și cazuri în care nu are loc.

„Oxid” se referă la produse care rezultă din oxidarea unui sau mai multor heteroatomi. Exemplele includ N-oxizi, sulfoxizi și sulfone.

„Oxo” se referă la un oxigen cu legătură dublă ($=O$). În compușii în care o grupare oxo este legată la un atom de azot sp^2 , un N-oxid este indicat.

„Racemați” se referă la un amestec de enantiomeri.

„Stereoizomer” sau „stereoizomeri” se referă la compuși care diferă în chiralitatea unui sau mai multor stereocentri. Stereoizomerii includ enantiomeri și diastereomeri. Compușii pot exista sub formă stereoizomeră, dacă posedă unul sau mai mulți centri asimetrici sau o legătură dublă cu substituție asimetrică și, prin urmare, pot fi produși ca stereoizomeri individuali sau ca amestecuri. Dacă nu se indică altfel, descrierea intenționează să includă stereoizomeri individuali, precum și amestecuri. Metodele pentru determinarea stereochemiei și separarea stereoizomerilor sunt binecunoscute în domeniu (a se vedea, de exemplu, Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

„Substituit” (ca în, de exemplu, „alchil substituit”) se referă la o grupare în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen au fost înlocuiți în mod independent cu unul sau mai mulți substituenți inclusiv, dar fără a se limita la, alchil, alchenil, alchilil, alcoxi, acil, amino, amido, amidino, aril, azido, carbamoil, carboxil, estercarboxil, ciano, guanidino, halo, haloalchil, heteroalchil, heteroaril, heterocicloalchil, hidroxi, hidrazino, hidroxil, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonil, tiocianat, tiol, tionă, sau combinații ale acestora. Polimeri sau structuri nedefinite similare

obținute prin definirea substituenților cu alți substituenți ad anexate la infinit (de exemplu, un aril substituit cu o grupare alchil substituit care este ea însăși substituită cu o grupare aril substituit, care este în continuare substituită cu o grupare heteroalchil substituit, etc.) nu sunt destinate pentru a fi incluse în prezentul document. Dacă nu se specifică altfel, numărul maxim de substituții seriale în compuşii descrişi în prezentul document este trei. De exemplu, substituțiile seriale de grupări aril substituite cu alte două grupări aril substituite sunt limitate la aril substituit-(aryl substituit)-aryl substituit. De exemplu, în unele exemple de realizare, atunci când o grupare descrisă anterior ca fiind „opțional substituită” este substituită, acel substituentul este el însuși nesubstituit. În mod similar, se înțelege că definițiile de mai sus nu sunt destinate să includă modele de substituție nepermisă (de exemplu, metil substituit cu 5 grupări fluoro sau grupări heteroaril având doi atomi de oxigen adiacenți). Asemenea modele de substituție nepermisă sunt binecunoscute specialiștilor în domeniu. Atunci când este utilizat pentru a modifica o grupare chimică, termenul „substituit” poate descrie alte grupări chimice definite în prezentul document. De exemplu, termenul „aryl substituit” include, dar nu se limitează la, „arilalchil”. În general, grupările substituite vor avea 1 până la 5 substituenți, 1 până la 3 substituenți, 1 sau 2 substituenți sau 1 substituent. Alternativ, grupările substituite opțional ale invenției pot fi nesubstituite.

„Sulfonil” se referă la gruparea divalentă -S(O)₂-.

„Tautomer” se referă la forme alternative ale unei compus care diferă în poziția unui proton, cum ar fi enol-ceto și tautomerii imin-enaminei, sau formele tautomerice ale grupărilor heteroaril care conțin un atom în inel legat atât la un fragment -NH- în inel, cât și un fragment =N- în inel, cum ar fi pirazoli, imidazoli, benzimidazoli, triazoli și tetrazoli.

„Tiocianat” se referă la gruparea -SCN.

„Tiol” se referă la gruparea -SH.

„Tionă” se referă la o grupare tiocetonă (=S).

„Acceptabil farmaceutic” se referă la compuși, săruri, compoziții, formele medicamentoase și alte materiale care sunt utile în obținerea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizare farmaceutică veterinară sau umană.

„Sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare a unui compus care este acceptabilă farmaceutic și care posedă (sau poate fi transformată într-o formă care posedă) activitatea farmacologică dorită a compusului părinte. Astfel de săruri includ săruri de adiție acidă formate cu acizi anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic și alții asemenea; sau formate cu acizi organici, cum ar fi acidul acetic, acidul benzensulfonic, acidul benzoic, acidul camforsulfonic, acidul citric, acidul etansulfonic, acidul fumaric, acidul glucoheptonic, acidul gluconic, acidul lactic, acidul maleic, acidul malonic, acidul mandelic, acidul metansulfonic, acidul 2-naftalensulfonic, acidul oleic, acidul palmitic, acidul propionic, acidul stearic, acidul succinic, acidul tartric, acidul p-toluensulfonic, acidul trimetilacetic, și alții asemenea, și săruri formate atunci când un proton acidă prezent în compusul părinte este înlocuit cu fie un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalino-pământos sau un ion de aluminiu; sau coordonează cu o bază organică, cum ar fi dietanolamină, trietanolamină, N-metilglucamină și altele asemenea. De asemenea, incluse în această definiție sunt săruri de amoniu și de amoniu substituite sau cuaternizate. Liste nelimitative reprezentative de săruri acceptabile farmaceutic pot fi găsite în S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19, 1977 și Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, at p. 732, Table 38-5, ambele fiind incorporate în prezentul document prin referință.

Următoarele abrevieri pot fi, de asemenea, utilizate: AcOH: acid acetic; nBuLi: n-butillitium; CC: cromatografie în coloană; CS₂CO₃: carbonat de cesiu; CH₂Cl₂ sau DCM: diclormetan; CH₃MgI: iodură de metilmagneziu; CuCl₂: clorură de cupru; DAST: trifluorură de (dietilamino)sulf; DEAD: azodicarboxilat de dietil; DIBAL: hidrură de diizobutilaluminii; DIPEA: diizopropiletilamină; DMF: dimetilformamidă; DMSO: dimetilsulfoxid; Et₃N: trietilamină; EtOAc: acetat de etil; EtOH: etanol; g: gram(e); h: oră; H₂: hidrogen; HBr: bromură de hidrogen; HCl: clorură de hidrogen; H₂O: apă; H₂O₂: peroxid de hidrogen; CLPI: cromatografie lichidă cu presiune înaltă; KCN: cianură de potasiu; LHMDs: hexametildisilazidă de litiu; LiAlH₄: hidrură de litiualuminii; LiOH: hidroxid de litiu; M: molar; MeCN: acetonitril; MeI: iodură de metil; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfat de magneziu; MgCO₃: carbonat de magneziu; mg: miligram; MsCl: clorură de mesil; mmol: milimol, mL: mililitru; hidrosulfid de sodiu; mCPBA: acid meta-cloroperoxibenzoic; N: normalitate; N₂: azot; Na₂CO₃: carbonat de sodiu; NaHCO₃: bicarbonat de sodiu; NaNO₂: nitrit de sodiu; NaOH: hidroxid de sodiu; Na₂S₂O₃: bisulfat de sodiu; Na₂SO₄: sulfat de sodiu; NBS: N-bromosuccinimidă; NH₄Cl: clorură de amoniu; NH₄OAc: acetat

de amoniu; RMN: rezonanță magnetică nucleară; Pd/C: paladiu pe carbon; PPh₃: trifenilfosfină; iPrOH: alcool izopropilic; RT: temperatura camerei; SOCl₂: clorură de tionil; THF: tetrahidrofuran; CSS: cromatografie în strat subțire; μ L: microlitru.

Se înțelege că combinații de grupări chimice pot fi utilizate și vor fi recunoscute de către persoanele cu pregătire obișnuită în domeniu. De exemplu, gruparea „hidroxialchil” se va referi la o grupare hidroxil legată la o grupare alchil. Un număr mare de astfel de combinații pot fi ușor prevăzute.

Invenția prevede, de asemenea, compușii în care de la 1 până la n atomi de hidrogen legați la un atom de carbon poate fi înlocuit cu un atom de deuteriu sau D, în care n este numărul de atomi de hidrogen din moleculă. După cum este cunoscut în domeniu, atomul de deuteriu este un izotop neradioactiv al atomului de hidrogen. Astfel de compuși pot crește rezistența la metabolism, și, astfel, pot fi utili pentru creșterea timpului de înjumătățire a compușilor când sunt administrați la un mamifer. Vezi, de exemplu Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527, 1984. Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu prin utilizarea materiilor prime inițiale, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii cu o Formulă dată descriși în prezentul document cuprind compusul dezvăluit și toate sărurile acceptabile farmaceutic, esterii, stereoizomerii, tautomerii, precursorii, solvații și formele deuterate, cu excepția cazului în care se prevede altfel.

„Cantitate eficientă” sau „cantitate eficientă terapeutică” înseamnă cantitatea de un compus descris în prezentul document, care poate fi eficientă pentru a provoca răspunsul biologic sau medical dorit. Acești termeni includ cantitatea de un compus care, atunci când este administrată la un subiect pentru tratarea unei boli, este suficientă pentru a efectua un astfel de tratament al bolii. Cantitatea eficientă va varia în funcție de compus, boală și severitatea acesteia și vârsta, greutatea, etc., a subiectului care urmează a fi tratat.

„Subiect” și „subiecți” se referă la oameni, animale domestice (de exemplu, câini și pisici), animale de fermă (de exemplu, bovine, cabaline, ovine, caprine și porcine), animale de laborator (de exemplu, șoareci, șobolani, hârciog, cobai, porci, iepuri, câini și maimuțe), și altele asemenea.

„Tratarea” și „tratamentul” unei boli includ următoarele: (1) prevenirea sau reducerea riscului de dezvoltare a bolii, adică, determinarea simptomelor clinice ale bolii să nu se dezvolte într-un subiect care poate fi expus la sau predispus la boală, dar încă nu a prezentat sau prezintă simptome ale bolii, (2) inhibarea bolii, adică, stoparea sau reducerea dezvoltării bolii sau a simptomelor sale clinice, și (3) ameliorarea bolii, adică, regresia bolii sau a simptomelor sale clinice.

În unele aspecte, boala sau starea este selectată dintre o boală autoimună, o boală inflamatorie, o boală neurodegenerativă, o tulburare cardiovasculară, o tulburare renală, o infecție virală și obezitate. În unele aspecte, boala sau starea este selectată dintre artrită reumatoidă, osteoartrită, ateroscleroză, psoriazis, lupus eritematos sistemic, scleroză multiplă, boală inflamatorie a intestinului, astm, boală cronică obstructivă a căilor respiratorii, pneumonită, dermatită, alopecie, nefrită, vasculită, ateroscleroză, boală Alzheimer, hepatită, ciroză biliară primară, colangită sclerotică, diabet (inclusiv diabet zaharat de tip I) și respingere acută a organelor transplantate. În unele aspecte, boala sau starea este cancer, inclusiv cancere hematologice, limfom, mieloame multiple, leucemii, un neoplasm sau o tumoră (de exemplu o tumoră solidă). În unele aspecte, boala sau starea este un neoplasm sau cancer de colon, rect, prostată (de exemplu cancer de prostata rezistent la castrare), plămân (de exemplu, cancer pulmonar nemicrocelular), pancreas, ficat, rinichi, col, uter, stomac, ovar, glandă mamară (de exemplu cancer mamar bazal sau asemănător celui bazal și cancer mamar triplu-negativ), piele (de exemplu, melanom), sistem nervos (inclusiv creier, meninge sau sistem nervos central), inclusiv un neuroblastom, un glioblastom, un meningiom și un meduloblastom. În unele aspecte, boala sau starea este un carcinom. În unele aspecte, boala sau starea este un carcinom hepatocelular. În unele aspecte, boala sau starea este un limfom. În unele aspecte, boala sau starea este un limfom cu celule B. În unele aspecte, boala sau starea este limfom Burkitt. În unele aspecte boala sau starea este limfom difuz cu celule B mari. În unele aspecte boala sau starea este mielom multiplu. În unele aspecte, boala sau starea este leucemie limfocitară cronică. În unele exemple de realizare boala sau starea este carcinom median NUT. În unele exemple de realizare subiectul este un om.

Compozițiile farmaceutice ale compușilor cu Formula (I) (inclusiv compuși cu Formulele (Ia) și (Ib)) pot fi administrate în doze unice sau multiple prin oricare dintre modurile acceptate de administrare a agenților având utilități similare, de exemplu astfel cum este descris în acele brevete și cereri de brevet încorporate prin referință, inclusiv căile rectală, bucală, intranasală și transdermică, prin injectare intraarterială, intravenoasă, intraperitoneală, parenterală,

intramusculară, subcutanată, orală, topică, ca un inhalant sau printr-un dispozitiv impregnat sau acoperit, cum ar fi un stent, de exemplu, sau un polimer cilindric arteră-inserat.

Intr-un aspect, compușii descriși în prezentul document pot fi administrați pe cale orală. Administrarea orală poate fi prin, de exemplu, capsule sau drajeuri enterosolubile. La Obținerea compozițiilor farmaceutice care includ cel puțin un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic, ester, promedicament sau solvat al acestuia, ingredientul activ este de obicei diluat cu un excipient și/sau inclus într-un astfel de purtător care poate fie sub formă de capsulă, pliculeț, hârtie sau alt container. Când excipientul servește ca diluant, acesta poate fi sub forma unui material solid, semi-solid sau lichid (ca mai sus), care acționează ca un vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, drajeuri, pliculețe, cașete, elixiruri, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% de masă din compusul activ, capsule gelatinoase moi și tari, soluții sterile injectabile și pulberi sterile ambalate.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidon, gumă acacia, fosfat de calciu, alginat, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă sterilă, sirop și metilceluloză. Formulările pot include adțional: agenți de lubrifiere, cum ar fi talc, stearat de magneziu și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsifiere și suspendare; agenți de conservare, cum ar fi metil și propilhidroxibenzoat; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare.

Compozițiile care includ cel puțin un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic, ester, promedicament sau solvat al acestuia, pot fi formulate astfel încât să asigure o eliberare rapidă, prelungită sau întârziată a ingredientului activ după administrare la subiect prin procedee cunoscute în domeniul chimiei farmaceutice. Sistemele de eliberare a medicamentului cu eliberare controlată pentru administrare orală includ sisteme de pompă osmotică și sisteme disoluționale, care conțin rezervoare acoperite cu polimer sau formulări matriciale medicament-polimer. Exemple de sisteme cu eliberare controlată sunt date în brevetele US 3845770 A 1974.11.05; US 4326525 A 1982.04.27; US 4902514 A 1990.02.20; US 5616345 A 1997.04.01. O altă formulare pentru utilizare în metodele din prezenta invenție utilizează dispozitive de eliberare transdermică („plasturi”). Astfel de plasturi transdermice pot fi utilizate pentru a asigura infuzia continuă sau discontinuă a compușilor prezentei invenții în cantități controlate. Construcția și utilizarea plasturilor transdermice pentru eliberarea agenților farmaceutici este bine cunoscută în domeniu. Vezi, de exemplu, brevetele US 5023252 A 1991.06.11; US 4992445 A 1991.02.12; US 5001139 A 1991.03.19. Astfel de plasturi pot fi construite pentru eliberarea continuă, pulsatilă sau la cerere a agenților farmaceutici.

Compozițiile pot, în anumite exemple de realizare, fi formulate într-o formă medicamentoasă unificată. Termenul „forme medicamentoase unificate” se referă la unități fizice discrete adecvate ca doze unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat (de exemplu, o tabletă, capsulă, fiolă). Compușii se administrează în general într-o cantitate eficientă farmaceutic. În unele exemple de realizare, pentru administrare orală, fiecare unitate de dozare conține de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 1000 mg de un compus descris în prezentul document, de exemplu de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 500 mg, de exemplu aproximativ 50 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 150 mg, aproximativ 200 mg, aproximativ 250 mg sau aproximativ 300 mg. În alte exemple de realizare, pentru administrare parenterală, fiecare unitate de dozare conține de la 0,1 până la 700 mg de un compus descris în prezentul document. Se va înțelege, totuși, că cantitatea de compus administrată în realitate, va fi determinată, de obicei, de un medic, în lumina circumstanțelor relevante, inclusiv starea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul real administrat și activitatea relativă a acestuia, vârsta, greutatea și răspunsul subiectului individual, și severitatea simptomelor subiectului.

În anumite exemple de realizare, nivelele de dozare pot fi de la 0,1 mg până la 100 mg per kilogram de greutate corporală pe zi, de exemplu de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 50 mg per kilogram, de exemplu de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 30 mg per kilogram. Astfel de nivele de dozare pot, în anumite cazuri, fi utile în tratamentul stărilor indicate mai sus. În alte exemple de realizare, nivelele de dozare pot fi de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 2,000 mg per subiect pe zi. Cantitatea de ingredient activ care poate fi combinată cu vehiculul pentru a produce o singură formă medicamentoasă va varia în funcție de gazda tratată și modul particular de administrare. Formele medicamentoase unificate pot conține de la 1 mg până la 500 mg de ingredient activ.

Frecvența dozării poate, de asemenea, varia în funcție de compusul utilizat și boala sau starea particulară tratată. În unele exemple de realizare, de exemplu, pentru tratamentul unei boli autoimune și/sau inflamatorii, o schemă de luare a unui medicament de 4 ori pe zi sau mai puțin este utilizată. În unele exemple de realizare, o schemă de luare a unui medicament de 1 sau 2 ori pe zi este utilizată. Se va înțelege, totuși, că nivelul specific al dozei pentru orice subiect particular va depinde de o varietate de factori inclusiv activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, dieta, timpul de administrare, calea de administrare și viteza de excreție, combinația de medicamente și severitatea bolii particulare la subiectul care urmează tratamentul.

Pentru obținerea compozițiilor solide, cum ar fi tabletele, principalul ingredient activ poate fi amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție de preformulare solidă, care conține un amestec omogen de un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic, ester, promedicament sau solvat al acestuia. Când ne referim la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ poate fi dispersat uniform în întreaga compoziție astfel încât compoziția poate fi ușor subdivizată egal în forme medicamentoase unificate, cum ar fi tablete, pilule și capsule.

Tabletele sau pilulele compuşilor descrişi în prezentul document pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a obține o formă medicamentoasă care să permită avantajul unei acțiuni prelungite sau să protejeze de condițiile acide ale stomacului. De exemplu, tableta sau pilula poate conține o dozare interioară și un component de dozare exterioră, cel din urmă fiind sub forma unui înveliș peste primul. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește pentru a rezista la dezintegrarea în stomac și permite componentului interior să treacă intact în duoden sau să fie eliberat cu întârziere. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi sau acoperiri enterice, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimeri și amestecuri de acizi polimeri cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic și acetilat de celuloză.

Truse care includ un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un ambalaj adecvat sunt prevăzute. Într-un exemplu de realizare, o trusă include suplimentar instrucțiuni de utilizare. Într-un aspect, o trusă include un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și instrucțiunile de utilizare a compuşilor în tratamentul bolilor sau stărilor descrise în prezentul document.

Articole de fabricație care includ un compus cu Formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, într-un container adecvat sunt prevăzute. Containerul poate fi un flacon, borcan, ampulă, seringă preîncărcată și pungă de infuzie intravenoasă.

Compușii cu Formula (I) pot fi combinați cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer sau anti-inflamatori. De exemplu, compușii cu Formula (I) pot fi administrați simultan cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer sau anti-inflamatori suplimentari sau pot fi administrați secvențial (înainte sau după) cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer sau anti-inflamatori suplimentari.

Administrarea secvențială sau administrați secvențial înseamnă că inhibitorii, compușii sau medicamentele sunt administrate la un interval timp de cateva secunde, cateva minute, ore, zile sau săptămâni. Compușii pot fi administrați la un interval timp de până la 30 de secunde, până la 15 minute, până la 30 de minute, până la 60 de minute, sau 1 zi, 2 zile, 3 zile, 4 zile, 5 zile, 6 zile, sau 7 zile, sau 2 săptămâni, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 5 săptămâni, 6 săptămâni, 7 săptămâni sau 8 săptămâni. Când se administrează secvențial, compușii sau medicamentele pot fi administrate în două sau mai multe administrări, precum și compușii sau medicamentele pot fi conținute în compoziții sau forme medicamentoase separate, care pot fi conținute într-un ambalaj sau ambalaje identic(e) sau diferit(e).

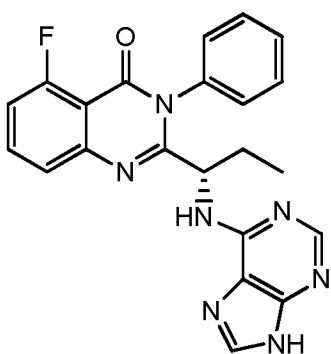
Administrarea simultană sau administrați simultan înseamnă că inhibitorii, compușii sau medicamentele sunt administrate la un interval timp de nu mai mult de cateva minute sau secunde. Compușii sunt administrați la un interval timp de nu mai mult de aproximativ 15 minute, aproximativ 10 minute, aproximativ 5 minute, sau 1 minut. Când sunt administrați simultan, inhibitorii, compușii sau medicamente pot fi în compoziții sau forme medicamentoase separate, sau în aceeași compoziție sau formă medicamentoasă.

În unele aspecte, compușii cu Formula (I) pot fi combinați cu agenți anti-cancer sau anti-inflamatori suplimentari într-o formă medicamentoasă unitară (de exemplu pentru administrare orală). În alte aspecte, compuși cu Formula (I) și unul sau mai mulți agenți anti-cancer sau anti-inflamatori suplimentari pot fi forme medicamentoase separate.

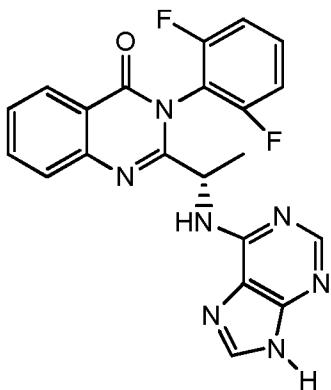
Agenții anti-cancer sau anti-inflamatori suplimentari adecvați includ, dar nu sunt limitați la următoarele. Diferiți inhibitori ai kinazei sunt utilizați și sunt în curs de dezvoltare pentru tratarea diferitor tipuri de cancer. De exemplu, activarea căii fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K) este

observată în cancerul uman, și agenți de inhibare a PI3K sunt investigați sau dezvoltați ca potențiale medicamente anti-cancer și pentru utilizare în terapii anti-cancer. Inhibitorii kinazei suplimentari includ inhibitori ai tirozinakinazei (Syk) și Janus kinazei (JAK) splinei. Alți agenți care inhibă căi aferente sunt, de asemenea, de interes ca agenți anti-cancer sau anti-inflamatori, inclusiv agenți care inhibă calea Ras/Raf/MEK/ERK și calea PI3K/PTEN/Akt/mTOR. Astfel cum este descris în prezentul document, astfel de inhibitori includ agenți care inhibă toate subclasele unei ținte (de exemplu alfa, beta, delta și gama PI3K), agenți care inhibă în primul rând o subclasă și agenți care inhibă un subset de toate subclasele. Compușii cu Formula (I) pot fi, de asemenea, combinați cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer sau anti-inflamatori inclusiv inhibitori sau antagoniști ai lizil-oxidazei 2 (LOXL2) și inhibitori sau antagoniști ai receptorului adenozei A2B.

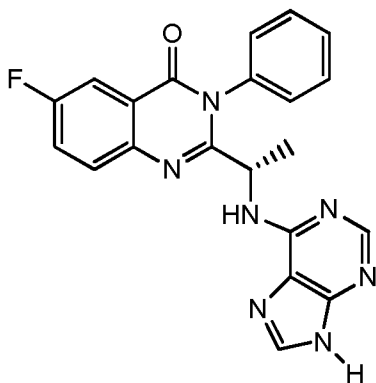
Exemplele suplimentare de inhibitori ai kinazei includ inhibitori ai PI3K, inhibitori ai Syk și inhibitori ai JAK. Exemplele de inhibitori ai PI3K includ Compusul A, Compusul B și Compusul C:



(Compusul A)



(Compusul B)



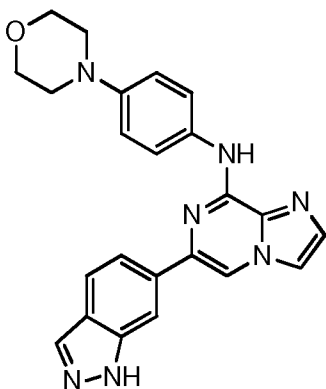
(Compusul C).

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

Inhibitorii mTOR includ OSI-027, AZD2014 și CC-223.

Inhibitorii AKT includ MK-2206, GDC-0068 și GSK795.

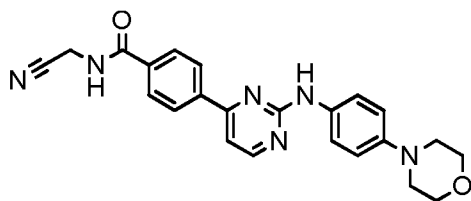
Exemplele de inhibitori ai Syk includ Compusul D:



(Compusul D).

Inhibitorii suplimentari ai Syk includ R788 (fostamatinib), R-406 (taminib) și PRT062607.

Exemplele de inhibitori ai JAK includ Compusul E:



(Compusul E).

Compusul E este descris in brevetul US 8486941 B2 2013.07.16.

Inhibitorii suplimentari ai JAK includ ruxolitinib(INCB018424), fedratinib (SAR302503, TG101348), tofacitinib, baricitinib, lestaurtinib, pacritinib (SB1518), XL019, AZD1480, INCB039110, LY2784544, BMS911543 și NS018.

În alte aspecte, compușii cu Formula (I) pot fi combinați sau administrați cu unul sau mai mulți inhibitori sau modulatori (de exemplu antagoniști) ai LOXL2, inhibitori sau modulatori ai receptorului adenozei A2B, sau inhibitori sau modulatori ai MMP-9.

În alte aspecte, compușii cu Formula (I) pot fi combinați sau administrați cu unul sau mai mulți agenți care activează sau reactivează virusul imunodeficienței umane latent (HIV). De exemplu, compușii cu Formula (I) pot fi combinați sau administrați cu un inhibitor al histonacetilazei (HDAC) (enumerat mai sus) sau un activator al proteinkinazei C (PKC). De exemplu, compușii cu Formula (I) pot fi combinați sau administrați cu romidepsină sau panobinostat.

Compușii cu Formula (I) pot fi, de asemenea, combinați sau administrați cu unul sau mai mulți agenți anti-androgenici (de exemplu, bicalutamidă, flutamidă, megestrol și nilutamidă).

Compușii cu Formula (I) pot fi, de asemenea, combinați sau administrați cu unul sau mai mulți agenți imunoterapeutici precum abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecromeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab,

5 lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vors-atuzumab, votumumab, zalutumumab, CC49 și 3F8. Anticorpilor terapeutici exemplificați pot fi marcați sau combinați în continuare cu o particulă marcată cu un izotop radioactiv, cum ar fi indiu In 111, itriu I 90, iod I-131.

Exemple

Sinteza anumitor compuși, precum și a intermediarilor utilizați pentru obținerea compușilor, este detaliată în secțiunile următoare. Numerele compușilor sunt listate pentru conveniență.

15 Toate operațiunile care implică materiale sensibile la umiditate și/sau oxigen s-au desfășurat într-o atmosferă de azot uscat în vase de sticlă pre-uscate. Dacă nu se indică altfel, materialele au fost obținute din surse disponibile comercial și utilizate fără purificare suplimentară.

20 Cromatografia rapidă (flash) a fost efectuată pe un Isco Combiflash Companion utilizând cartușe RediSep Rf pe silicagel de la Teledyne Isco. Cromatografia în strat subțire a fost realizată cu ajutorul plășetelor precoperite achiziționate de la E. Merck (silicagel 60 PF254, 0,25 mm) și spoturile au fost vizualizate cu lumină ultravioletă de unde lungi urmată de un reactiv de colorare adecvat.

25 Spectrele rezonanței magnetice nucleare („RMN”) au fost înregistrate pe un spectrometru de rezonanță Varian 400 MHz. Deplasările chimice ^1H RMN sunt date în părți per milion (δ) în câmpurile joase față de tetrametilsilan („TMS”) utilizând TMS sau semnalul solventului rezidual ($\text{CHCl}_3 = \delta$ 7,24, DMSO = δ 2,50) ca standard intern. Informația ^1H RMN este aranjată sub formă de tabel în următorul format: multiplicitate (s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, cvartet; m, multiplet), constanta(tele) de cuplare (J) în Hertz, numărul de protoni. Prefixul app se aplică uneori în cazurile în care multiplicitatea semnalului adevărat a fost nerezolvată și br indică că semnalul în cauză a fost extins.

30 Compușii au fost denumiți utilizând ChemBioDraw Ultra Version 12.0.

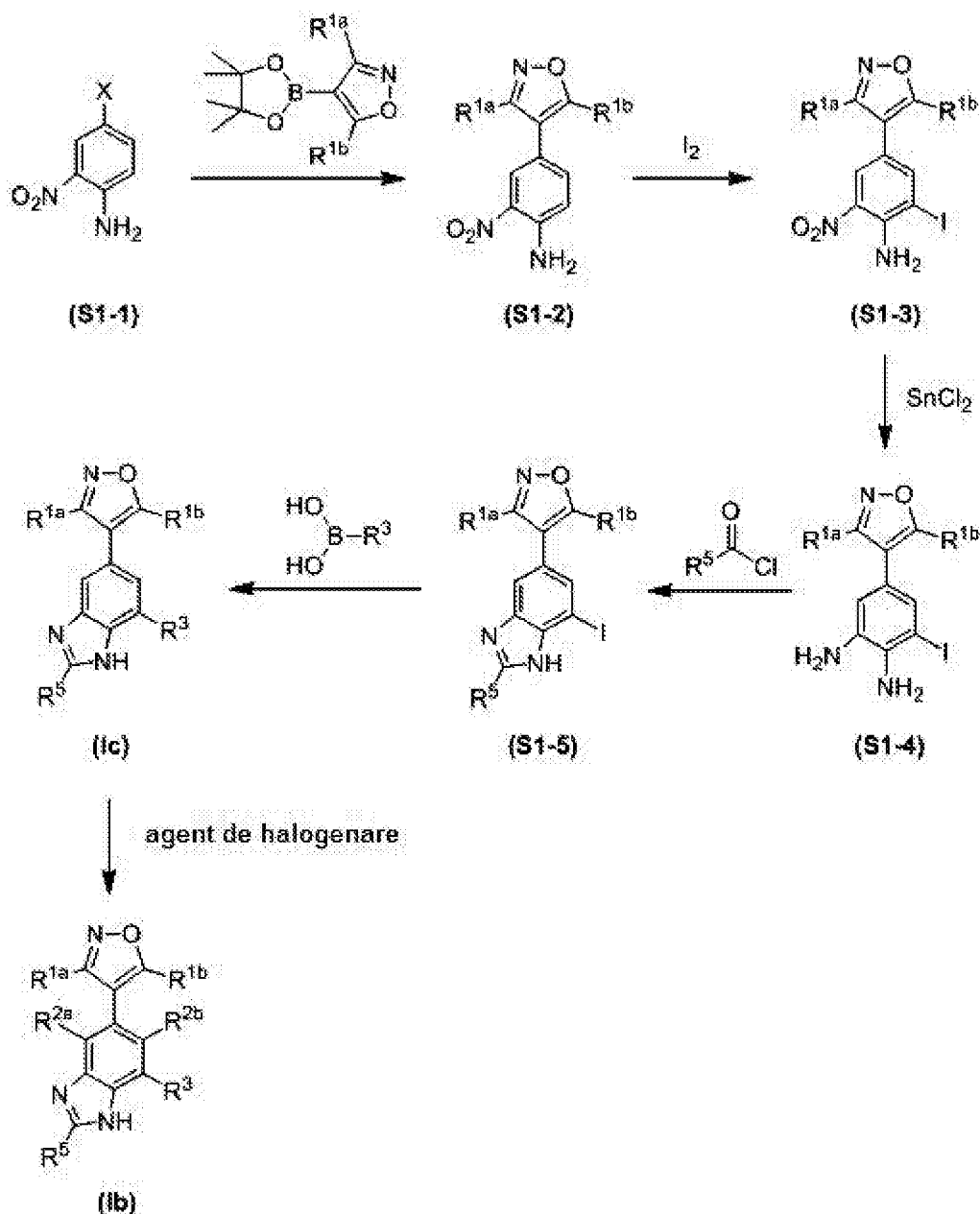
Analiza CLSM a fost realizată utilizând un spectrometru PE SCIEX API 2000 cu o coloană Phenomenex Luna C18 de 5 micrometri.

35 CLP preparativă a fost realizată pe un manipulator lichid Gilson HPLC 215 sau 271 cu o coloană Phenomenex (Luna 5 μ , C18, 100A sau Gemini 10 μ , C18, 110A) și un detector UV/VIS 156.

40 Atunci când producția de materii prime nu este descrisă în special, compușii sunt cunoscuți sau pot fi obținuți în mod analog cu metodele cunoscute în domeniu sau așa cum se descrie în Exemple. Un specialist în domeniu va aprecia că metodologiile de sinteză descrise în prezentul document sunt doar reprezentative pentru metodele de obținere a compușilor descriși în prezentul document, și că alte metode cunoscute și variante ale metodelor descrise în prezentul document pot fi folosite. Metodele sau caracteristicile descrise în diverse Exemple pot fi combinate sau adaptate în diferite moduri de a oferi mijloace suplimentare pentru obținerea compușilor descriși în prezentul document.

45 Metodele de obținere a compușilor noi descriși în prezentul document vor fi evidente pentru specialiștii cu calificare obișnuită în domeniu, procedurile descrise în, de exemplu, schemele de reacție și exemplele de mai jos, și în referințele citate în prezentul document.

Schema 1



Etapa 1: Obținerea (S1-2)

Un compus cu Formula (S1-2), în care R^{1a} și R^{1b} sunt astfel cum sunt definiți pentru compușii cu Formula (I), poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a unei nitroaniline (S1-1) la un borat de izoxazol substituit în prezența unei baze. Se înțelege că acizii izoxazolborici, alți esterborici sau alți complecși de bor corespunzători (de exemplu săruri $-BF_3K$, etc.) pot fi, de asemenea, utilizați în reacțiile de cuplare Suzuki. Substituent X pe nitroanilină (S1-1) poate fi orice grupare fugace adecvată (de exemplu, Cl, Br, I, OTf), și X la fiecare apariție poate fi identic sau diferit. Catalizatorii adecvați includ catalizatori de paladiu, cum ar fi diclorură de (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazolidin)(3-cloropiridil)paladiu(II) (Peppsi-IPr). Bazele adecvate includ, de exemplu, carbonat de cesiu sau 1,8-diazobicycloundec-7-enă. Solvenții adecvați includ o combinație de solvenți organici și apă, inclusiv, de exemplu, dimetoxietan și apă. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat în atmosferă de azot, la 70°C până la 150°C, timp de 30 de minute până la 5 ore. Când reacția a fost substanțial completă, amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descarcă, iar faza organică se purifică prin cromatografie pe silicagel. Alternativ, compusul cu Formula (S1-2) poate fi utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa 2: Obținerea (S1-3)

Un compus cu Formula (S1-2) poate apoi fi iodat în prezența unei surse de iod corespunzătoare, de exemplu, iod elementar. Reacția se efectuează în prezența unei sări de argint într-un solvent adecvat. Sărurile de argint adecvate includ, de exemplu, azotat de argint. Solvenții adecvați includ solvenți alcoolici, inclusiv, de exemplu, etanol. Materiile prime inițiale sunt combinate în mod tipic la temperatura camerei și lăsate să reacționeze timp de 12-18 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul cu Formula (S1-3) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție, utilizând soluție de săruri și un solvent organic, cum ar fi acetat de etil. Stratul organic se usucă și se concentrează. Compusul brut cu Formula (S1-3) poate fi purificat utilizând cromatografia pe silicagel, sau poate fi utilizat în următoarea etapă fără purificare.

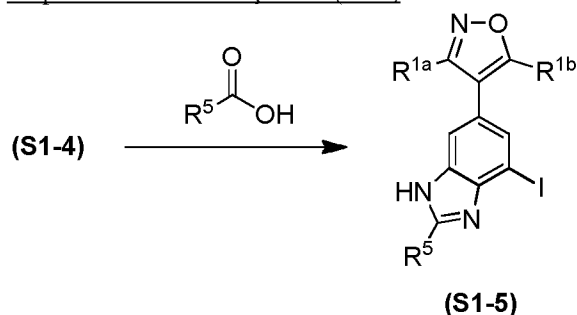
Etapa 3: Obținerea (S1-4)

Gruparea nitro a compusului (S1-3) poate fi redusă în prezența unui agent reducător adecvat, de exemplu, clorura de staniu, într-un solvent adecvat, inclusiv solvenți alcoolici, cum ar fi etanol. Materiile prime inițiale sunt combinate și aduse la o temperatură ridicată, cum ar fi 50 până la 100°C, și menținute la o temperatură ridicată timp de 3-10 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul cu Formula (S1-4) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție, și purificat prin cromatografie pe silicagel.

Etapa 4: Obținerea (S1-5)

O clorură de acil substituită în mod corespunzător cu substituent R^5 , astfel cum este definit pentru compușii cu Formula (I), intră apoi în reacție cu compusul cu Formula (S1-4) într-un solvent adecvat, și este lăsat să reacționeze pentru o perioadă de timp, cum ar fi 1-5 ore la o temperatură apropiată de temperatura camerei pentru a forma un intermediar acilat. Solvenții adecvați includ solvenți organici de bază, cum ar fi piridină. Se înțelege că, în loc de o clorură de acil, alți reactivi de acilare corespunzători pot fi utilizați, cum ar fi bromuri de acil sau anhidride acide. Când reacția este suficient de completă, solventul se îndepărtează sub presiune redusă, și intermediarul acilat brut se preia într-un solvent acid adecvat, cum ar fi acid acetic glacial. Apoi se poate adăuga acid tare, cum ar fi acid clorhidric concentrat, și amestecul de reacție se agită la o temperatură de reflux timp de 12-18 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul cu Formula (S1-5) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin neutralizarea solventului acid, urmată de extracție, și fie utilizat fără purificare ulterioară sau purificat prin cromatografie pe silicagel.

Etapa alternativă 4: Obținerea (S1-5)



Un acid carboxilic substituit cu substituent R^5 , astfel cum este definit pentru compușii cu Formula (I), sau alternativ un amestec de clorură de acil conținând un substituent R^5 într-un solvent acid adecvat, cum ar fi acid acetic glacial, intră în reacție pură cu compusul (S1-4) timp de 15 minute până la 24 de ore la temperatura de reflux a acidului solvent. Când reacția este substanțial completă, compusul (S1-5) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin neutralizarea solventului acid, urmată de extracție, și fie utilizat fără purificare ulterioară sau purificat prin cromatografie pe silicagel.

Etapa 5: Obținerea (Ic)

Un compus cu Formula (Ic) poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a unui compus (S1-5) la un acid boric în prezența unei baze. Astfel cum s-a arătat mai sus, acidul boric este substituit cu aril legat de carbon sau heteroaril R^4 astfel cum este definit pentru compușii cu Formula (I). Esteri borați sau alți complecși de bor corespunzători (de exemplu săruri-BF₃K, etc.) pot fi, de asemenea, utilizați în locul unui acid boric. Catalizatorii adecvați includ catalizatori de paladiu, cum ar fi diclorură de (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladiu(II) (Peppsi-IPr). Bazele adecvate includ, de exemplu, carbonat de cesiu sau 1,8-diazobicycloundec-7-enă. Solvenții adecvați includ o combinație de solvenți organici și apă, inclusiv, de exemplu, dimetoxietan sau

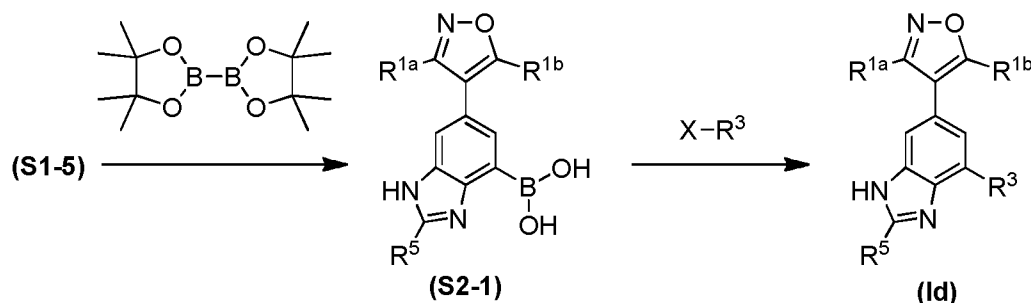
dimetilformamidă și apă. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat, în atmosferă de azot, la 70 până la 150°C, timp de 30 de secunde până la 5 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descărcă, iar faza organică se concentrează sub presiune redusă, iar reziduul se purifică prin cromatografie lichidă cu performanță înaltă cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compușii. Alternativ, compusul (Ic) poate fi purificat prin alte mijloace convenționale, cum ar fi cromatografia pe silicagel sau prin recristalizare.

Etapa 6: Obținerea (Ib)

Un compus cu Formula (Ib) poate fi obținut prin halogenarea unui compus (Ic) cu un agent de halogenare, cum ar fi NCS, NBS sau NIS într-un solvent adecvat, cum ar fi THF, DMF, CH₂Cl₂ sau CHCl₃. Reacția s-a efectuată la 0 până la 150°C, timp de 30 de secunde până la 5 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descărcă, iar faza organică se concentrează sub presiune redusă, iar reziduul se purifică prin cromatografie lichidă cu performanță înaltă cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compușii. Alternativ, compusul (Ib) pot fi purificate prin alte mijloace convenționale, cum ar fi cromatografia pe silicagel sau prin recristalizare.

Schema 2

Schema 2 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (Id), în care R^{1a}, R^{1b} și R⁵ sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (Id), și R³ este aril sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (Id).



Etapa 1: Obținerea (S2-1)

Compusul (S2-1) poate fi obținut prin borilarea compusului (S1-5), descris mai sus, cu un reactiv de borilare, cum ar fi bis(pinacolato)dibor, prezentat, în prezența unei baze, cum ar fi EtOAc de potasiu, într-un solvent adecvat. Catalizatorii adecvați includ catalizatori de paladiu, cum ar fi [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II). Solvenții adecvați includ solvenți organici polari, cum ar fi dimetilformamidă sau dimetilsulfoxid. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat, în atmosferă de azot, la aproximativ 70 până la 130°C, timp de 1-18 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descărcă, faza organică se concentrează sub presiune redusă, iar reziduul se purifică prin cromatografie lichidă cu performanță înaltă cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă cu 0,1% TFA, cu efectuarea hidrolizei spontane a esterului boric în condiții de purificare, pentru a izola compusul (S5-1) ca un acid boric. Alternativ, compusul (S5-1) poate fi utilizat în Etapa 2, în forma sa de esterborat brut.

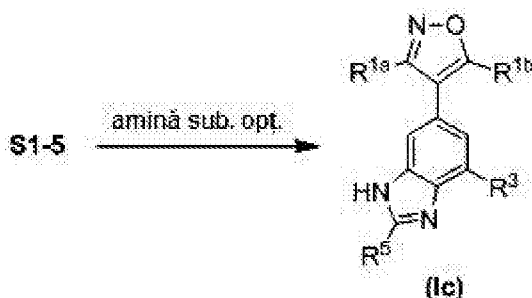
Etapa 2: Obținerea (Id)

Compusul (Id) poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a compusului (S5-1) în prezența unei baze la X-R³, în care X este o grupare fugace, cum ar fi bromură sau iodură și R³ este un aril sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (Id). Catalizatorii adecvați includ catalizatori de paladiu, cum ar fi diclorură de (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladiu(II) (Peppi-IPr). Bazele adecvate includ, de exemplu, carbonat de cesiu sau 1,8-diazobicicloudenec-7-enă. Solvenții adecvați includ o combinație de solvenți organici și apă, inclusiv, de exemplu, dimetoxietan sau

dimetilformamidă și apă. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat, în atmosferă de azot, la aproximativ 70 până la 150°C, timp de 30 de secunde până la 5 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descarcă și faza organică se concentrează sub presiune redusă, iar reziduul se purifică prin cromatografie lichidă de înaltă performanță cu fază inversă, eluând cu un amestec adecvat de solvenți, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compusul (Ie), în care R³ este aril sau heteroaril, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I). Alternativ, compusul (Ie) poate fi purificat prin alte mijloace convenționale, astfel cum este descris mai sus.

Schema 3

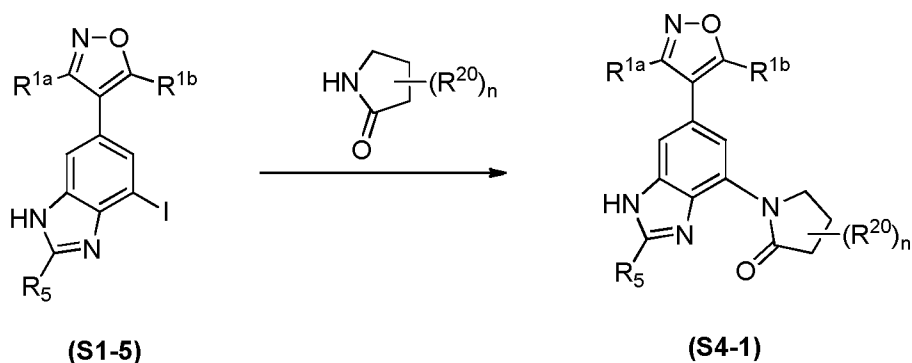
Schema 3 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (Ic), în care R^{1a}, R^{1b} și R⁵ sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (I), și R³ este o grupare amino opțional substituită astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



Compusul (S1-5) poate intra în reacție cu o amină primară sau secundară NHR^yR^z (vezi definiția „amino” de mai sus) sau heterociclu având NH în prezența catalizatorului de paladiu sau cupru (de exemplu, CuI, CuOAc, CuO, Cu₂O) și un ligand adecvat, cum ar fi 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolină în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonat de cesiu, și PEG-3350 într-un solvent adecvat (de exemplu butironitril, THF, DMF, DMA piridină, toluen sau 1,4 dioxan) pentru a produce un compus (Id), în care R³ este o grupare amino opțional substituită astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (Id). Reacția se efectuează la 100 până la 150°C timp de 24-96 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi concentrat și purificat astfel cum este descris mai sus pentru a se obține compusul (Id).

Schema 4

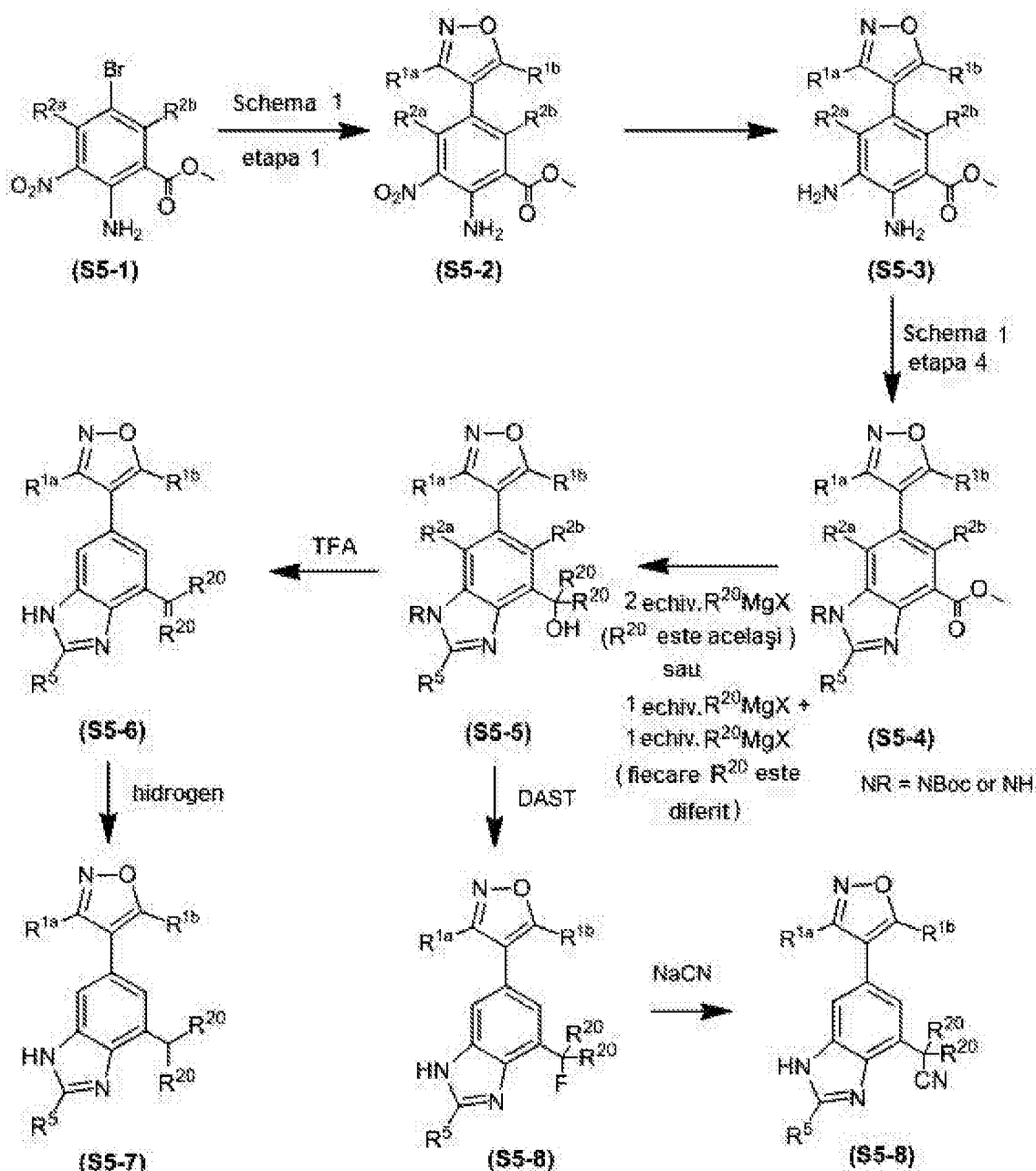
Schema 4 descrie un subset particular al reacției descrise în Schema 3, în care compusul (S1-5) intră în reacție cu o amină ciclică (de exemplu o lactamă opțional substituită, astfel cum s-a arătat) pentru a se obține compusul cu Formula (S4-1), în care R^{1a}, R^{1b} și R⁵ sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (Id), și R³ este un heteroalchil opțional substituit sau heteroarilalchil, în acest caz o grupare lactamă opțional substituită, în care fiecare R²⁰ este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (Id) și n este de la 0 până la 5, de exemplu 0, 1 sau 2.



- Compusul din (S4-1) poate fi obținut prin cuplarea unei lactame opțional substituite cu compusul (S1-5) în prezența unui catalizator de cupru, unui amino ligand și unei baze. Astfel cum s-a arătat mai sus, R^5 și R^{20} sunt astfel cum sunt definiți mai sus pentru compușii cu Formula (I).
- 5 Astfel cum este descris acolo, fiecare R^{20} poate fi selectat independent din grupările menționate, și n este de la 0 până la 5. Un catalizator de cupru adecvat ar putea fi halogenura de cupru, cum ar fi iodura de cupru (I). Amino ligandul ar putea fi o amină substituită, cum ar fi *N,N'*-dimetiletan-1,2-diamina. Baza este o bază anorganică corespunzătoare, cum ar fi carbonatul de cesiu. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat, cum ar fi 1-metilpirolidin-2-onă (NMP), la 50 până la 200°C
- 10 timp de 0,5-24 ore cu încălzire convențională sau încălzire asistată cu microunde. Când reacția este substanțial completă, produsul (S4-1) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin filtrare, extracție, urmată de purificarea prin cromatografie a rezidului pe silicagel.

Schema 5

- Schema 5 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (S5-5), (S5-6) și
- 15 (S5-7), toate subclasele cu Formula (I), în care R^{1a} , R^{1b} , R^5 și R^{20} sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (I), și R^3 este alchil opțional substituit cu 1 până la 5 grupări R^{20} , în care fiecare R^{20} este selectat independent din grupul descris pentru compușii cu Formula (I).

**Etapa 1: Obținerea (S5-2)**

Compusul (S5-2) poate fi obținut prin reacția (S5-1) cu un esterborat de izoxazol substituit astfel cum este descris în Schema 1, Etapa 1.

5 Etapa 2: Obținerea (S5-3)

Compusul (S5-3) poate fi obținut prin reducerea grupării nitro în prezența unui agent reducător adecvat, cum ar fi clorura stanoasă, astfel cum este descris în Schema 1, Etapa 3. Alți agenți reducători, cum ar fi paladiu pot fi, de asemenea, utilizați.

Etapa 3: Obținerea (S5-4)

- 10 Compusul S5-4 poate fi obținut din (S5-3) într-o manieră similară cu cea descrisă în Schema 1, Etapa 4. În mod alternativ, acest proces poate fi realizat prin tratarea cu hidrociorură de etilalchilcarbimidat într-un solvent alcoolic, cum ar fi MeOH la temperatură ridicată timp de câteva ore.

Etapa 4: Obținerea (S5-5)

- 15 Compusul (S5-5) poate fi obținut prin cuplarea unui sau mai multor reactivi Grignard la (S5-4) în prezența unei baze. În acest exemplu, fiecare R^{20} poate fi același sau diferit, adică, fiecare R^{20} poate fi selectat în mod independent din grupul de substituenți descriși pentru compușii cu Formula (I). Unde fiecare R^{20} este aceeași grupare, doi echivalenți ai $R^{20}MgX$ pot fi utilizați. Unde

fiecare R^{20} este diferit, un echivalent al $R^{20}MgX$ poate fi utilizat urmat de un echivalent al unui $R^{20}MgX$ diferit. Reacțiile sunt realizate într-un solvent adecvat, cum ar fi tetrahidrofuran (THF), la temperaturi cuprinse între $-78^{\circ}C$ până la temperatura ambiantă de oriunde de la o oră până la 24 de ore. Amestecul de reacție poate fi lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Când reacția este substanțial completă, aceasta poate fi stinsă cu, de exemplu, apă sau metanol și produsul cu Formula 2 se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție, urmată de purificarea prin cromatografie a reziduului pe silicagel. Alternativ, compusul (S5-5) poate fi obținut prin reacția cu agentul alchillitiu sau litiu din compus (hetero)aromatic sau halogenură (hetero)aromatică cu bază tare, cum ar fi LDA, LiHMP, *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *terț*-BuLi într-un solvent adecvat, cum ar fi hexan, THF, eter dietilic, diclorometan la temperatură mai joasă, în caz de necesitate.

Acest proces poate fi realizat după protejarea N pe benzimidazol cu gruparea protectoare adecvată, cum ar fi Boc pentru a îmbunătăți randamentul chimic.

Etapa 5: Obținerea (S5-6)

Compusul (S5-5) poate urma apoi o dehidroxilare în prezența unui acid pentru a obține alchene corespunzătoare, cum ar fi cele ale compusului (S5-6). Se înțelege că o mare varietate atât de acizi organici, cât și anorganici pot facilita această reacție. Solvenții potriviți includ toluenul sau acetonitrilul. Reacția poate fi, de asemenea, efectuată simplu, adică utilizând acidul reactiv în calitate de solvent. Exemplele de acid tare care poate fi utilizat includ acidul sulfuric sau fosforic și, de asemenea, acidul trifluoroacetic. Reacția se realizează într-un solvent adecvat, în atmosferă de azot, la o temperatură ridicată de aproximativ 70 până la $150^{\circ}C$, timp de 30 de minute până la 5 ore prin încălzire convențională sau prin utilizarea iradierii cu microunde. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descarcă, iar faza organică se purifică prin cromatografie pe silicagel. Alternativ, compusul (S5-6) poate fi utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa 6: Obținerea (S5-7)

Compusul (S5-6) poate fi apoi redus în prezența unui catalizator metalic adecvat și hidrogen pentru a obține compusul (S5-7). Reacția se realizează în prezența unui catalizator, cum ar fi 10% paladiu pe carbon și a unui solvent, cum ar fi etanolul sau acetatul de etil. Când reacția este substanțial completă, solidul se filtrează și filtratul se concentrează în vid. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descarcă, iar faza organică se purifică prin cromatografie pe silicagel. Trebuie remarcat faptul că compusul (S5-7) poate fi, de asemenea, obținut direct din compușii (S5-5) utilizând metodologia disponibilă pentru specialiștii în domeniu.

Etapa 7: Obținerea (S5-8)

Compusul (S5-8) poate fi apoi obținut din (S5-5) prin tratarea cu un agent de fluorurare, cum ar fi DAST în solvent inert față de fluorurarea electrofilică, cum ar fi diclorometan, la temperatura adecvată de la $0^{\circ}C$ până la tc.

Etapa 8: Obținerea (S5-9)

Compusul (S5-9) poate fi apoi obținut din (S5-8) prin tratarea cu o cianură, cum ar fi NaCN, KCN sau CuCN într-un solvent polar, cum ar fi apă, acetonitril, DMF, THF, dioxan sau sistem mixt de solvent, dacă este necesar și la temperatura adecvată de la $0^{\circ}C$ până la temperatura ridicată de preferință la temperatura camerei.

Metodă alternativă de obținere a (S5-5)

Etapa 9: Obținerea (S5-10)

Compusul (S5-4) poate fi hidrolizat pentru a obține acidul carboxilic (S5-10) prin tratarea cu LiOH, NaOH sau KOH în apă și solvent polar, cum ar fi MeOH, EtOH, THF, dioxan sau sistem mixt de solvent, dacă este necesar și la temperatura adecvată de la tc până la temperatură ridicată.

Etapa 10: Obținerea (S5-11)

Compusul (S5-11) poate fi obținut din acidul carboxilic (S5-10) prin tratarea cu hidroclorură de N,O-dimetilhidroxilamină, organo *terț*-amină și agent de cuplare adecvat, cum ar fi HATU, DCC sau EDC într-un solvent adecvat, cum ar fi DMF, THF, dioxan sau diclorometan și la temperatura adecvată de la tc până la temperatura ridicată.

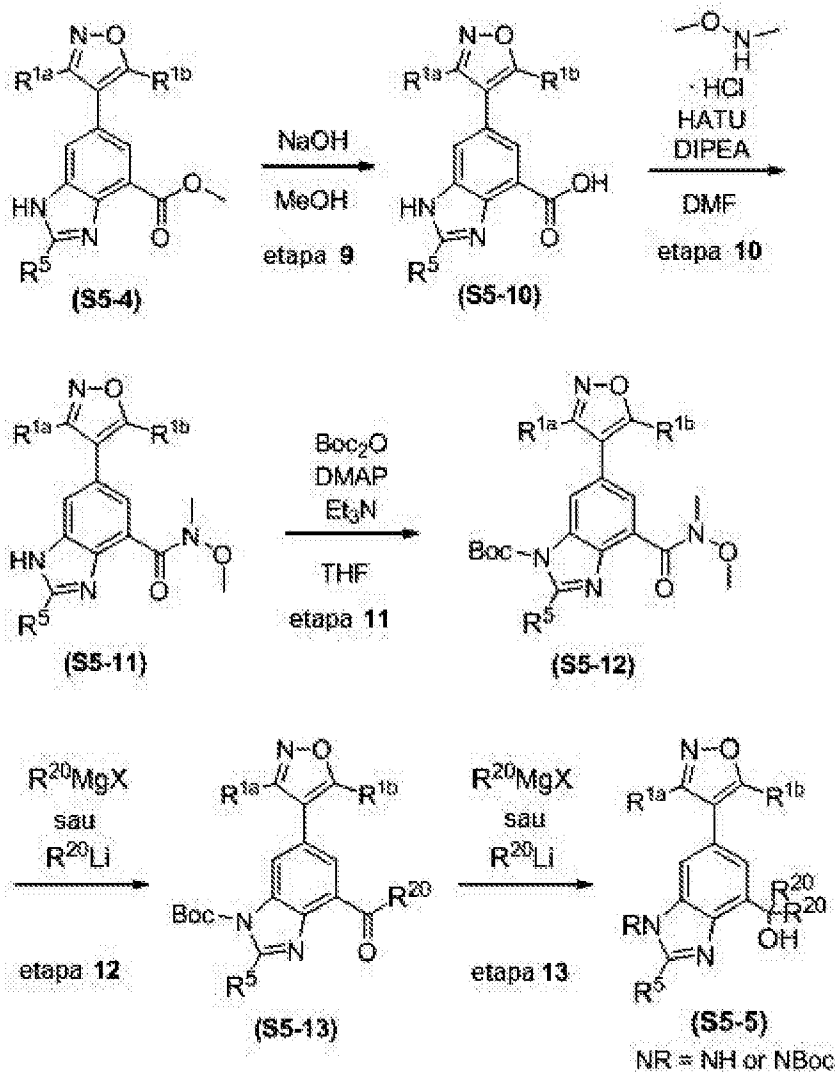
Etapa 11: Obținerea (S5-12)

Compusul (S5-12) poate fi obținut din (S5-11) prin protejarea NH pe benzimidazol cu Boc_2O în prezența *terț*-aminei organice și DMAP, dacă este necesar, la tc.

Etapa 12 și 13: Obținerea (S5-5)

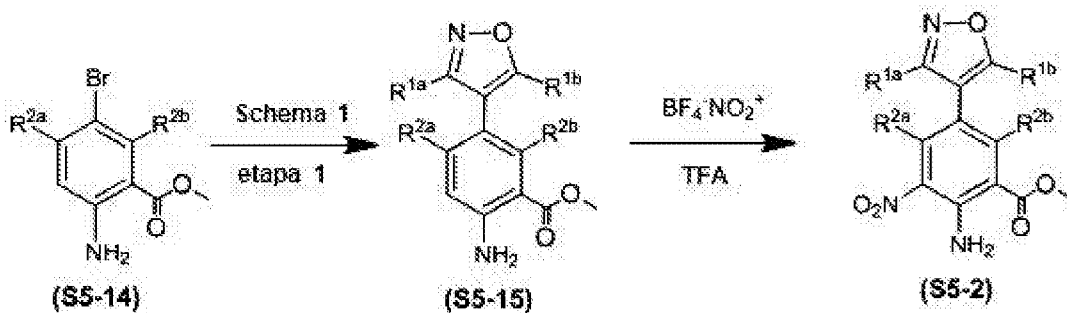
Compusul (S5-12) s-a tratat secvențial cu reactiv de litiu organic sau reactiv de magneziu organic într-un solvent adecvat cum ar fi hexan, THF, eter dietilic, dioxan sau diclormetan la temperatură scăzută până la temperatura camerei pentru a instala doi R^{20} identici sau diferiți pe terț alcool. Gruparea protectoare pe N de benzimidazol se elimină în timpul reacției, în unele cazuri.

5 Dar produsul trebuie să fie tratat cu TFA pentru a elimina Boc în cazul în care rămâne.



Metodă alternativă de obținere a (S5-2)

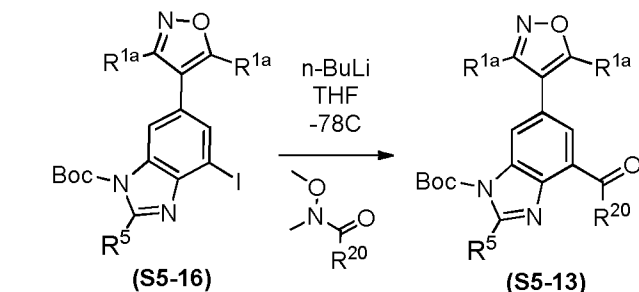
10 Când inelul fenilic este mono-fluorurat la poziția R^{2a} sau R^{2b} , compusul (S5-15) poate fi obținut din (S5-14) într-o manieră similară cu cea descrisă în Schema 1, Etapa 1. Apoi, compusul (S5-15) poate fi nitrat în condiții care generează NO_2^+ pentru a produce (S5-2, R^{2a} sau R^{2b} este F).



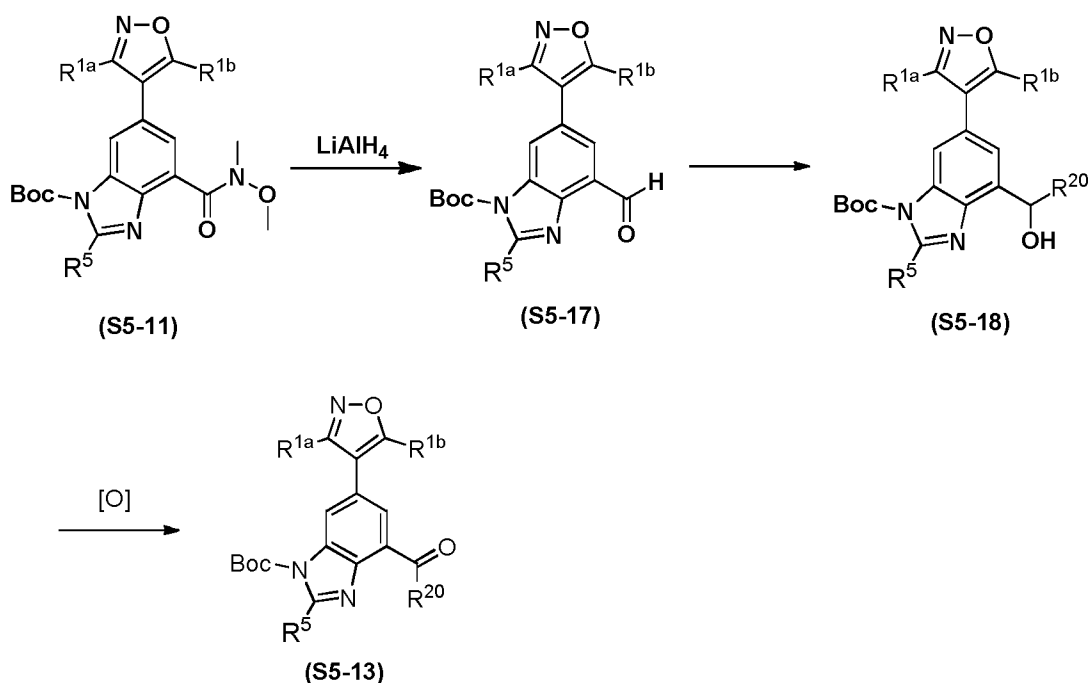
Metodă alternativă de obținere a (S5-13)

Compusul (S5-13) poate fi obținut din (S5-16) prin intermediul litierii utilizând bază tare adecvată, cum ar fi BuLi, sec-BuLi sau terț-BuLi la temperatură joasă, cum ar fi -78°C în solvent adecvat, cum ar fi hexan, THF sau eter dietilic. Intermediarul de litiu generat poate fi captat cu

5

Metodă alternativă de obținere a (S5-13)

Când R²⁰ pe (S5-13) este un sistem inelar saturat, cetona prezentă poate fi obținută din compusul (S5-11) într-o secvență de 3 etape.



10

Etapa 1: Obținerea (S5-17)

Compusul (S5-11) se reduce cu un agent reducător adecvat, cum ar fi LAH pentru a se obține compusul (S5-17).

Etapa 2: Obținerea (S5-18)

15

Un precursor inelar saturat poate fi tratat cu hidroperoxid de terț-butil pentru a genera intermediarul radical (în cazul în care precursorul inelar este un eter ciclic) sau o bază tare, cum ar fi LDA pentru a genera intermediarul de litiu enolat (în cazul în care sistemul inelar este o cetonă ciclică) într-un solvent adecvat. Intermediarul poate reacționa cu compusul (S5-17) pentru a obține alcoolul (S5-18).

20

Etapa 3: Obținerea (S5-13)

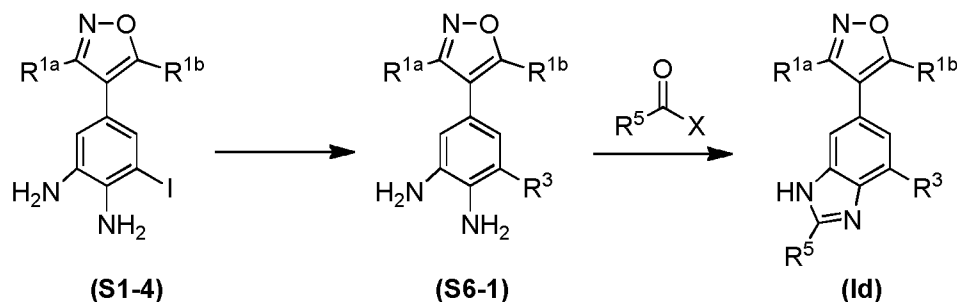
Alcoolul (S5-18) poate fi oxidat printr-un oxidant adecvat, cum ar fi reactivul Dess-Martin într-un solvent adecvat, cum ar fi diclorometan sau clorofর্ম pentru a obține (S5-13).

Schema 6

Schema 6 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (Id), în care R^{1a}, R^{1b} și R³ sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (I), și R⁵ este alchil sau

25

heteroalchil, fiecare dintre aceștia putând fi substituit opțional astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (Id).



Etapa 1: Obținerea (S6-1)

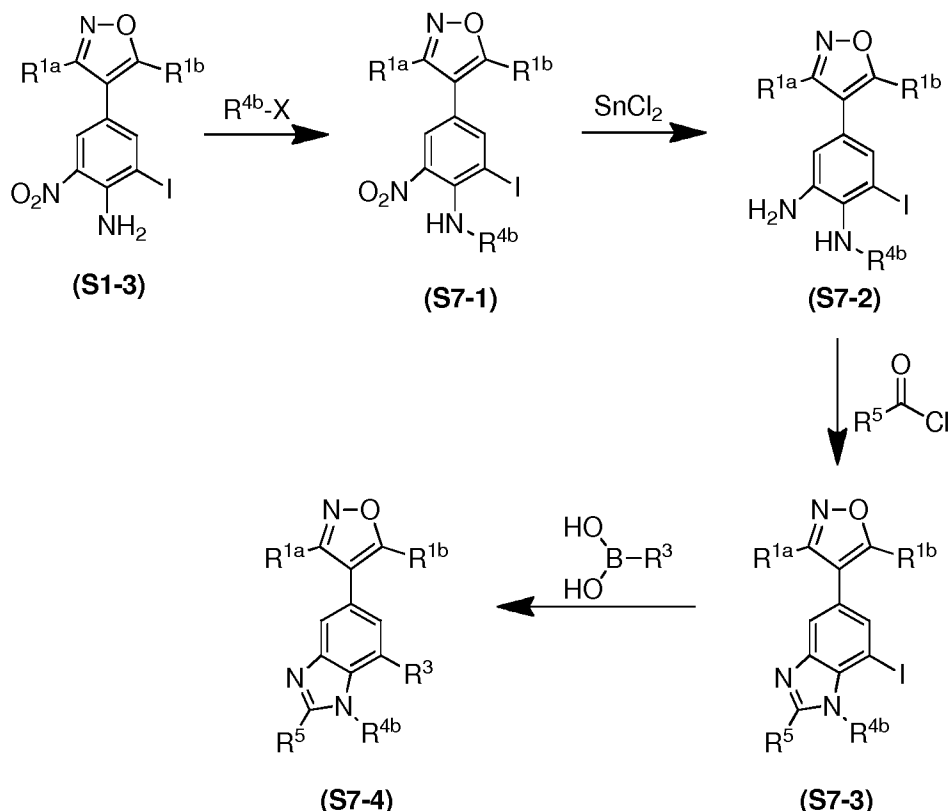
Compusul (S6-1) poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a unui compus (S1-4) la un acid boric astfel cum este descris în Schema 1, Etapa 5.

Etapa 2: Obținerea (Id)

O halogenură de acil substituit ($\text{R}^{\text{5}}\text{C(=O)X}$), în care X este o halogenură, de exemplu Cl și R^{5} este alchil sau heteroalchil, fiecare dintre aceștia putând fi substituit opțional astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I), reacționează apoi cu compusul (S6-1) într-un solvent adecvat timp de 1-5 ore la temperatura camerei pentru a forma un intermediar acilat. Solvenții adecvați includ solvenți organici de bază, cum ar fi piridina. Se înțelege că, în loc de o clorură de acil, alți reactivi de acilare corespunzători pot fi utilizați, cum ar fi bromuri de acil sau anhidride acide. Alte strategii de acilare, cum ar fi cuplarea peptidei, pot fi de asemenea utilizate pentru a forma un astfel de intermediar acilat. Când reacția este suficient de completă, solventul se îndepărtează sub presiune redusă și intermediarul acilat brut se preia într-un solvent acid adecvat, cum ar fi acid acetic glacial. Acid tare, cum ar fi acidul trifluoroacetic, poate apoi fi adăugat și amestecul de reacție se agită la temperatura de reflux timp de 12-18 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se supune la neutralizarea solventului acid urmată de extracție și se purifică prin CLPÎ cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compusul (Id).

Schema 7

Schema 7 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (S7-4), în care R^{1a} , R^{1b} sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (I) și R^{4b} este o grupare alchil astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



Etapa 1: Obținerea (S7-1)

Compusul (S7-1) poate fi obținut prin alchilarea compusului (S1-3) cu $R^{4b}-X$, în care R^{4b} este o grupare alchil astfel cum s-a definit pentru compușii cu Formula (I) și X este o grupă fugace adecvată, de exemplu iodo sau triflat, într-un solvent organic adecvat, cum ar fi dimetilformamidă în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonat de cesiu. Materiile prime inițiale se combină și se lasă să reacționeze timp de 30 de minute până la 5 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul (S7-1) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție, și se purifică prin cromatografie pe silicagel.

Etapa 2: Obținerea (S7-2)

Gruparea nitro a compusului (S7-1) poate apoi fi redusă în prezența unui agent reducător adecvat, de exemplu, clorură de staniu, într-un solvent adecvat, inclusiv solvenți alcoolici, cum ar fi etanol. Materiile prime inițiale se combină și se aduc la o temperatură ridicată, cum ar fi 50 la 100°C, și se mențin la o temperatură ridicată timp de 3 până la 10 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul (S7-2) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție, și se purifică prin cromatografie pe silicagel.

Etapa 3: Obținerea (S7-3)

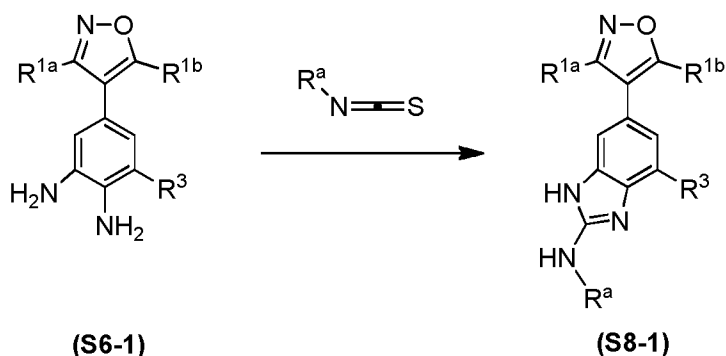
O clorură de acil substituită adecvat cu substituent R^5 , astfel cum este definit în descrierea pentru compușii cu Formula (I), intră apoi în reacție cu compusul (S7-2) într-un solvent adecvat, și se lasă să reacționeze pentru o perioadă de timp, cum ar fi 1-5 ore la o temperatură apropiată de temperatura camerei pentru a forma un intermediar acilat. Solvenții adecvați includ solvenți organici de bază, cum ar fi piridină. Trebuie să se înțeleagă că, în loc de o clorură de acil, alți reactivi de acilare corespunzători pot fi utilizați, cum ar fi bromuri de acil sau anhidride acide. Când reacția este suficient de completă, solventul se îndepărtează sub presiune redusă și intermediarul acilat brut se preia într-un solvent acid adecvat, cum ar fi acid acetic glacial. Apoi se poate adăuga acid tare, cum ar fi acid clorhidric concentrat și amestecul de reacție se agită la temperatura de reflux timp de 12-18 ore. Când reacția este substanțial completă, compusul (S7-3) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin neutralizarea solventului acid, urmată de extracție, și fie se utilizează fără purificare ulterioară sau se purifică prin cromatografie pe silicagel.

Etapa 4: Obținerea (S7-4)

Compusul (S7-4) poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a compusului (S7-3) la comerț acidul boric disponibil comercial arătat mai sus în prezența unei baze. Astfel cum s-a arătat mai sus, acidul boric este substituit cu aril legat de carbon sau heteroaril R^3 astfel cum s-a definit în descrierea pentru compușii cu Formula (I). Trebuie înțeles faptul că esterborati sau alți complecși de bor corespunzători (de exemplu săruri- BF_3K , etc.) pot fi de asemenea utilizați în locul unui acid boric. Catalizatorii adecvați pot include catalizatori de paladiu, cum ar fi diclorură de (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladiu(II) (Peppi-IPr). Bazele adecvate pot include, de exemplu, carbonat de cesiu sau 1,8-diazobicycloundec-7-enă. Solvenții adecvați pot include o combinație de solvenți organici și apă, inclusiv, de exemplu, dimetoxietan sau dimetilformamidă și apă. Reacția se realizează într-un solvent adecvat, în atmosferă de azot, la o temperatură ridicată de aproximativ 70°C până la 150°C , timp de circa 30 de secunde până la 5 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție se lasă să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție poate fi împărțit între o fază apoasă și o fază organică. Faza apoasă se descarcă, iar faza organică se concentrează sub presiune redusă, iar reziduul se purifică prin cromatografie lichidă cu performanță înaltă cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compusul (xiii). Alternativ, compusul (xiii) poate fi purificat prin alte mijloace convenționale, cum ar fi cromatografia pe silicagel sau prin recristalizare.

Schema 8

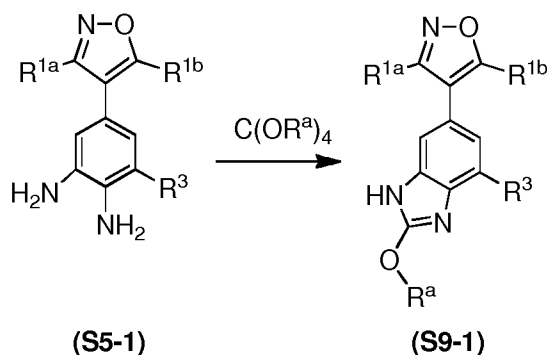
Schema 8 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (S8-1), în care R^{1a} , R^{1b} , R^3 și R^a sunt astfel cum sunt descriși pentru compușii cu Formula (I).



Un izotiocianat substituit cu substituent R^{20} , astfel cum este definit în această Schemă, intră în reacție cu compusul (S6-1) într-un solvent adecvat, cum ar fi tetrahidrofuran, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi trietilamină, timp de 1-5 ore la 50°C până la 100°C , moment în care se adaugă o carbodiimidă de activare, cum ar fi clorură de hidrogen de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă și reacția se lasă să continue timp de încă 1-5 ore. Când reacția este substanțial completă, solventul se îndepărtează sub presiune redusă și reziduul brut se purifică prin cromatografie lichidă cu performanță înaltă cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, pentru a izola compusul (S8-1).

Schema 9

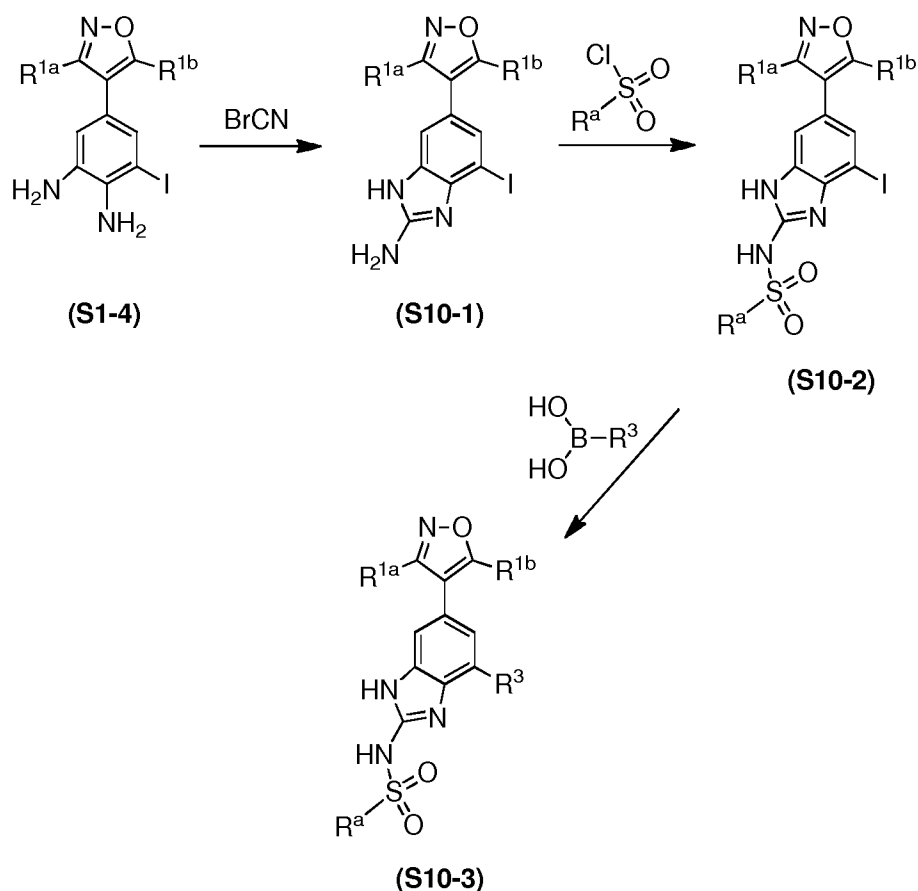
Schema 9 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (S9-1), în care R^{1a} , R^{1b} , R^3 și R^a sunt astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



- 5 Un ortocarbonat $C(OR^a)_4$, (în care R^a este descris mai sus, de exemplu alchil, haloalchil) intră în reacție cu compusul (S5-1), fie pur sau în prezența unui acid adecvat, cum ar fi acidul acetic, și se lasă să reacționeze timp de 30 de minute până la 18 ore la 25 până la 150°C. Când reacția este substanțial completă, solventul se îndepărtează sub presiune redusă și reziduul brut se purifică prin CLPÎ cu fază inversă, eluând cu un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi acetonitril și apă, sau prin mijloace convenționale, cum ar fi cromatografia pe silicagel, pentru a izola compusul (S9-1).

Schema 10

- 10 Schema 10 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (S10-3), în care R^{1a} , R^{1b} , R^3 și R^a sunt astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



Etapa 1: Obținerea (S10-1)

Compusul (S1-4) într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi etanol, acetonitril și apă, cu o bază corespunzătoare, cum ar fi bicarbonat de sodiu, se răcește la o temperatură scăzută, cum ar fi

0°C. O halogenură de cianogen adecvată, cum ar fi bromură de cianogen, arată, se adaugă la amestecul de reacție și amestecul de reacție se lasă să se încălzească la temperatura camerei și să reacționeze timp de 12-18 ore. Când reacția este substanțial completă, se adaugă etanol, amestecul de reacție se filtrează, solvenții se îndepărtează în vid, iar reziduul brut se purifică prin mijloace

5

Etapa 2: Obținerea (S10-2)

Compusul (S10-1) se combină într-un solvent adecvat, cum ar fi tetrahidrofuran, cu o bază corespunzătoare, cum ar fi trietilamină. Un reactiv de sulfonilare corespunzător, cum ar fi clorură de ciclopropansulfonil, se adaugă la amestecul de reacție și amestecul de reacție se lasă să reacționeze timp de 12 până la 18 ore. Când reacția este substanțial completă, amestecul de reacție poate fi izolat prin mijloace convenționale, cum ar fi extracția urmată de îndepărtarea solvenților organici, și reziduul brut se purifică prin mijloace convenționale, cum ar fi cromatografia pe silicagel, pentru a izola compusul (S10-2).

10

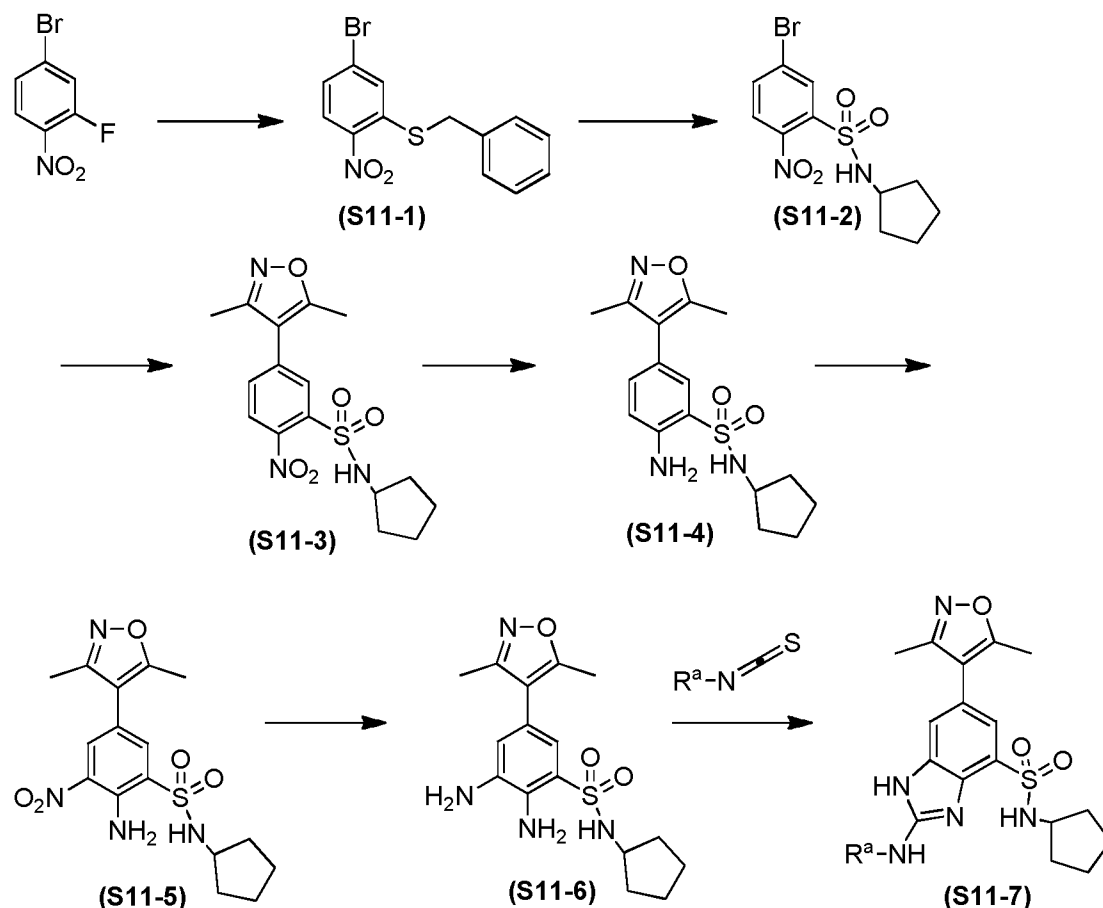
Etapa 3: Obținerea (S10-3)

15

Compusul (S10-3) poate fi obținut prin cuplarea Suzuki a unui compus (S10-2) la un acid boric substituit, astfel cum este descris în Schema 1 de mai sus.

Schema 11

Schema 11 descrie o metodă exemplară de obținere a compusului (S11-7), în care R^a este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



20

Etapa 1: Obținerea Formulei (S11-1)

Compusul (S11-1) poate fi obținut prin cuplarea disponibilă comercial mercaptan de benzil disponibil comercial 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzen în prezența unei baze, cum ar fi carbonatul de cesiu. Reacția se efectuează într-un solvent adecvat, cum ar fi dimetilformamidă (DMF), la o temperatură de la 0°C până la TC timp de aproximativ 2 ore. Când reacția este substanțial completă, produsul (S11-1) se izolează prin mijloace convenționale, cum ar fi prin extracție,

25

urmată de purificarea prin cromatografie a reziduului pe silicagel. Alternativ, compusul (S11-1) poate fi utilizat în etapa următoare fără purificare.

Etapa 2: Obținerea Formulei (S11-2)

- Compusul (S11-1) poate fi apoi oxidat în prezența unui compus haloimidazolidin-2,4-dionă substituită corespunzător, de exemplu, 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă. Reacția se realizează în prezența unui acid într-un solvent adecvat. Acizii adecvați pot include, de exemplu, acidul acetic. Solvenții adecvați pot include o combinație de solvenți, inclusiv, de exemplu, acetonitril și apă. Reacția s-a realizat la 0°C și apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră înainte de a fi porționată între soluție de săruri și acetat de etil. Stratul organic s-a uscat utilizand sulfat de sodiu și s-a evaporat. Clorura de sulfonil brută s-a utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare.

Etapa 3: Obținerea (S11-3)

Compusul (S11-2) poate apoi fi utilizat într-o reacție de cuplare Suzuki cu un ester borat, astfel cum este descris în Schema 1, Etapa 1.

- Etapa 4: Obținerea (S11-4)

Compusul (S11-3) poate fi dizolvat în solvent, cum ar fi HOAc și redus cu pulbere de Zn la TC. După agitare timp de aproximativ 25 de min, pulberea de Zn se filtrează. Volatilele se îndepărtează și anilina brută se preia în EtOAc, se spală cu soluție de carbonat și se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține (S11-5).

- Etapa 5: Obținerea (S11-5)

Compusul (S11-4) poate fi nitrat utilizand NO_2BF_4 în solvenți, cum ar fi DCM/Acetonitril. Reacția se realizează la 0°C și apoi temperatura se ridică lent la TC peste noapte. Apoi solventul se evaporă, reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu soluție saturată de NaHCO_3 . Apoi solventul organic se evaporă și se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține (S11-5).

- Etapa 6: Obținerea (S11-6)

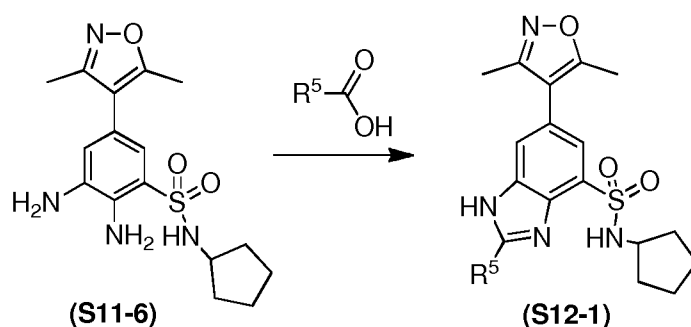
Compusul (S11-5) poate fi redus utilizând hidrogenarea catalitică. Reacția poate fi condusă într-un solvent, cum ar fi MeOH și catalizatorul utilizat a fost Pd (10% pe carbon). Reacția se finalizează peste 2 ore la TC. Amestecul de reacție se filtrează și solventul se evaporă. Reziduul se purifică apoi prin cromatografie pe silicagel pentru a obține (S11-6).

- Etapa 7: Obținerea (S11-7)

Compusul (S11-6) poate intra în reacție cu un derivat de izotiocianat. Reacția poate fi condusă într-un solvent, cum ar fi THF în prezența unei baze, cum ar fi trietilamina. Amestecul de reacție se încălzește la aproximativ 80°C timp de 3-5 ore înaintea adăugării hidrogen clorurii de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidă și se încălzește la 80°C timp de 30 de minute. Apoi solventul se evaporă. Reziduul se purifică apoi prin CLPÎ preparativă pentru a obține (S11-7).

Schema 12

Schema 12 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (12-1), în care R^5 este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).

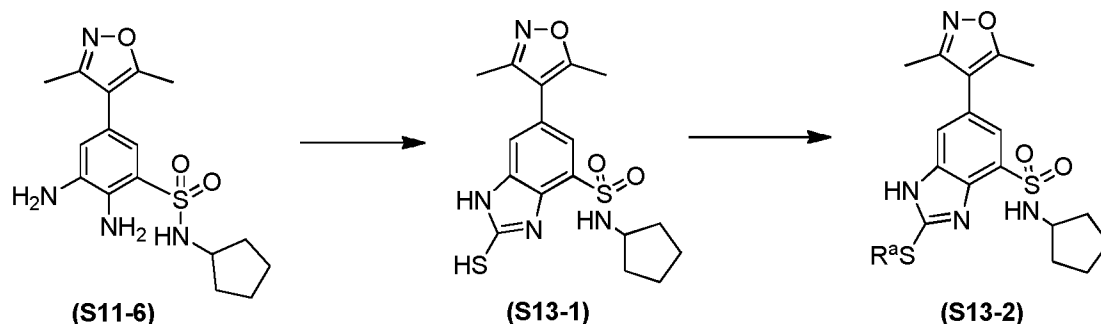


- Obținerea (S12-1)

Compusul (11-6) poate intra în reacție cu un acid carboxilic substituit astfel cum este descris în Schema 1, Etapa alternativă 4, pentru a se obține (S12-1).

Schema 13

Schema 13 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (13-2), în care R^a este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



5 Etapa 1: Obținerea (S13-1)

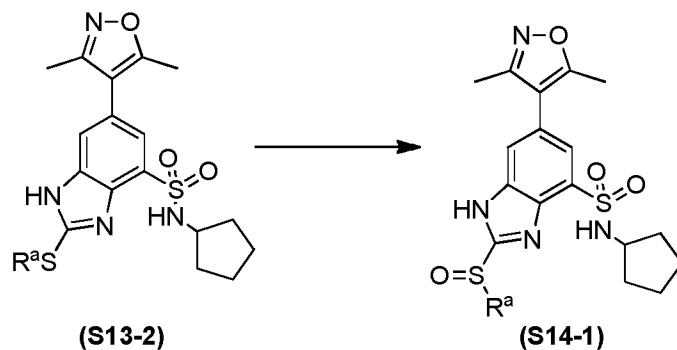
Compusul (S11-6) poate intra în reacție cu 1,1'-tiocarbonildiimidazol într-un solvent, cum ar fi DMF. Reacția se efectuează la temperatura de 90°C peste noapte înainte de evaporarea solventului. Reziduul se purifică apoi prin CLPÎ preparativă pentru a obține (S13-1).

10 Etapa 2: Obținerea (S13-2)

Compusul (S13-1) poate intra în reacție cu un derivat de iodură (de exemplu iodura de alchil substituită opțional) într-un solvent, cum ar fi EtOH în prezența unei baze, cum ar fi KOH. Reacția se efectuează la temperatura camerei peste noapte înainte de evaporarea solventului. Reziduul se purifică apoi prin CLPÎ preparativă pentru a se obține (S13-2).

Schema 14

15 Schema 14 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (14-1), în care R^a este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).



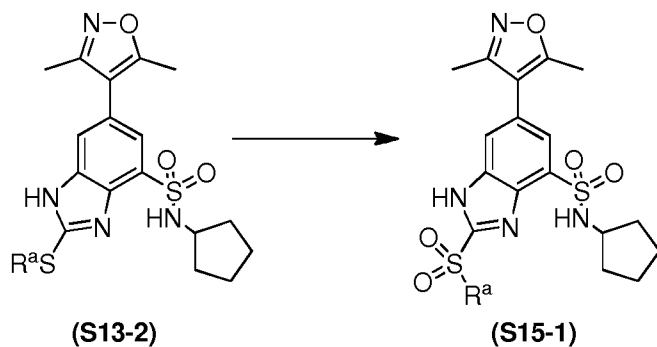
20 Etapa 1: Obținerea (S14-1)

Compusul (S13-2) poate intra în reacție cu 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazină și H₂O₂ într-un solvent, cum ar fi acetonitril. Reacția se realizează la temperatura camerei peste noapte înainte de evaporarea solventului. Reziduul se purifică apoi prin CLPÎ preparativă pentru a obține (S14-1).

Schema 15

Schema 15 descrie o metodă exemplară de obținere a compușilor cu Formula (15-1), în care R^a este astfel cum este descris pentru compușii cu Formula (I).

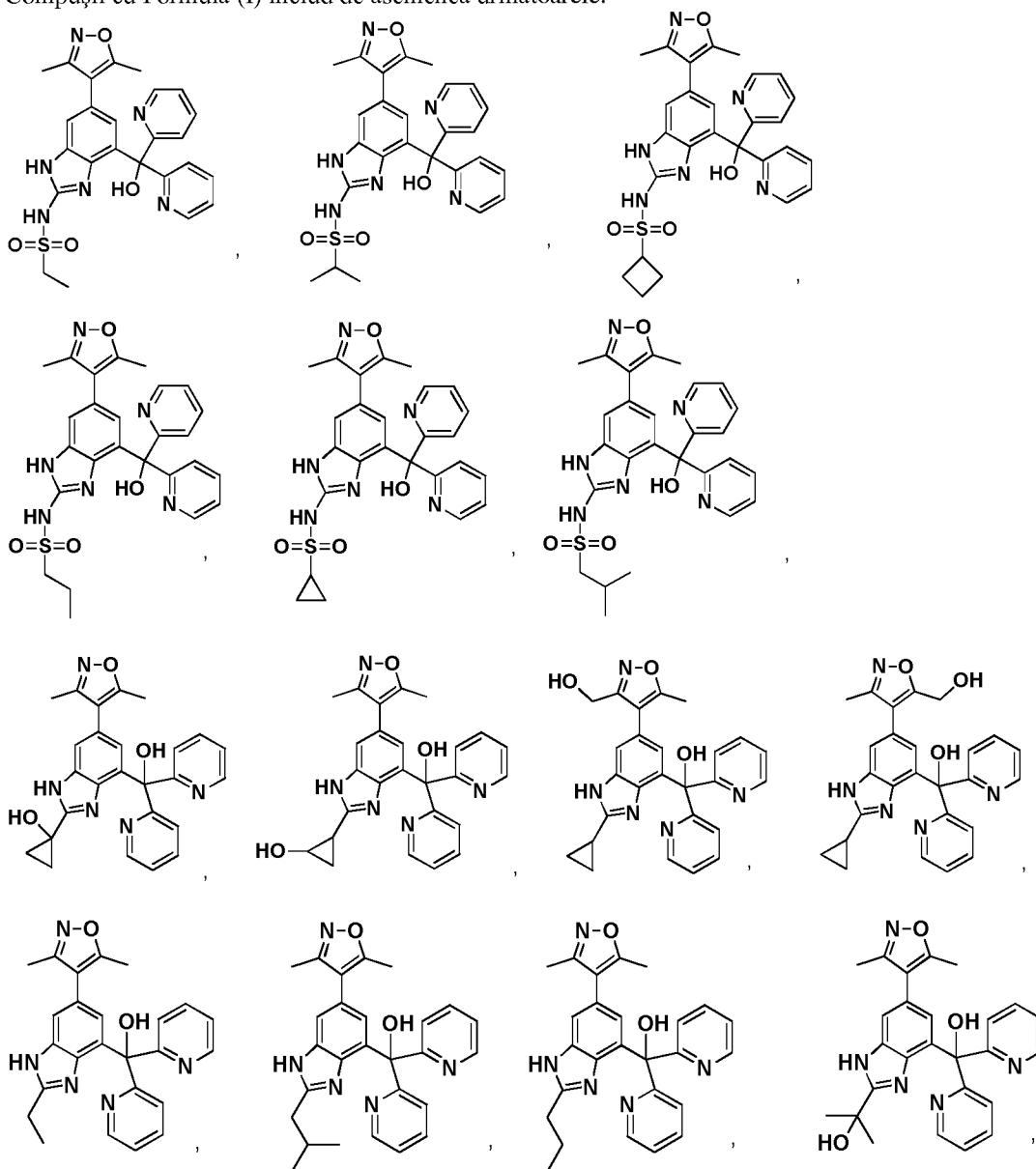
60

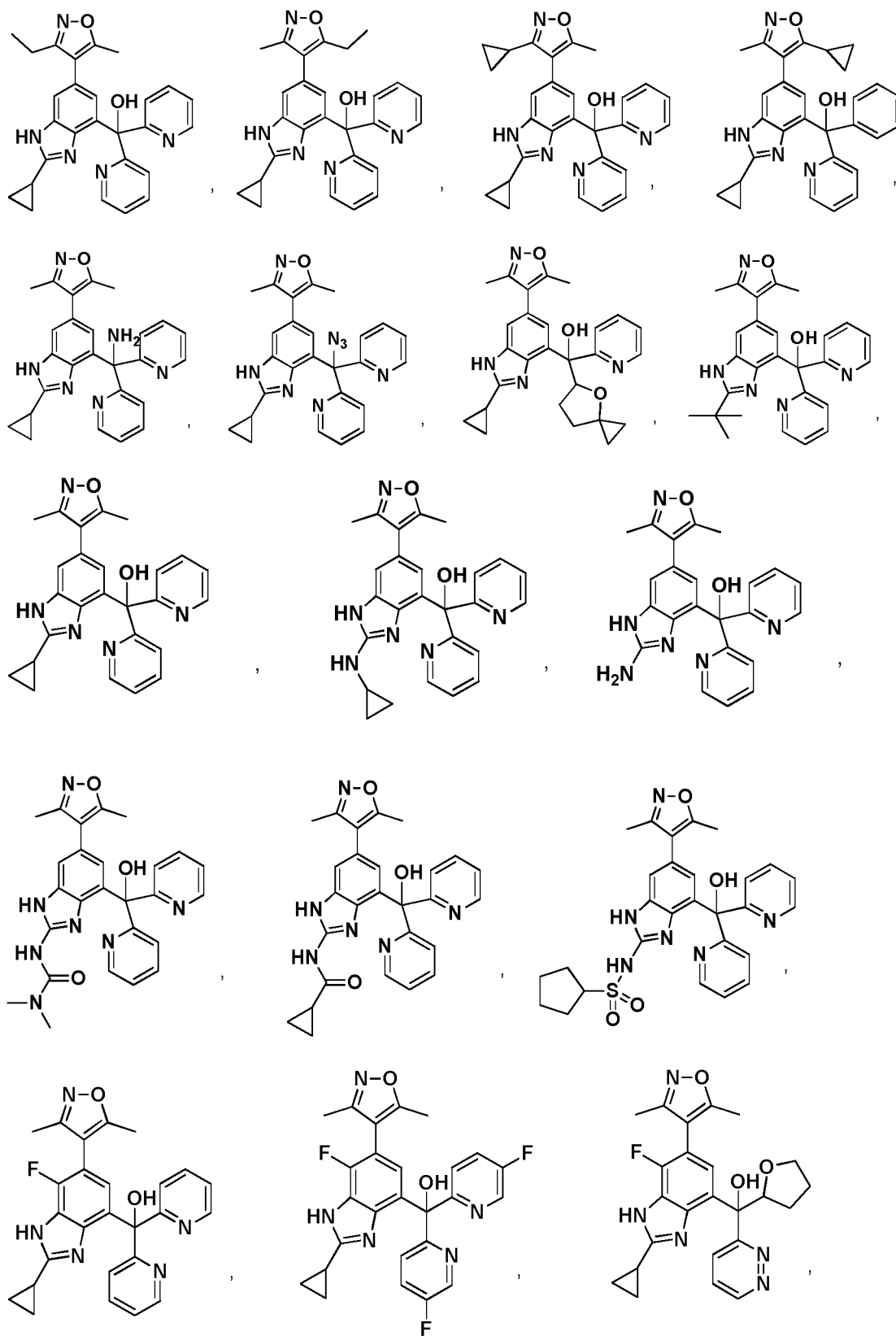
Obținerea (S15-1)

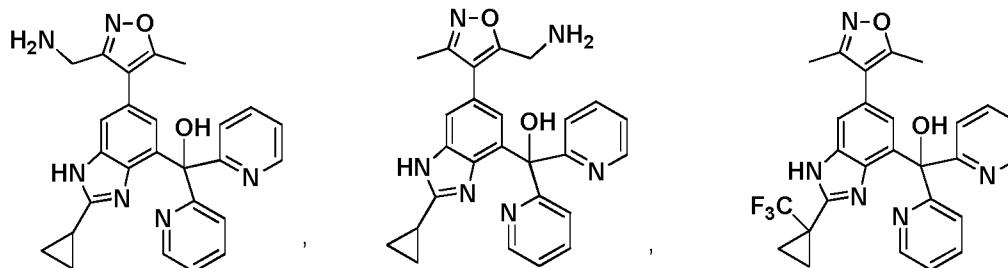
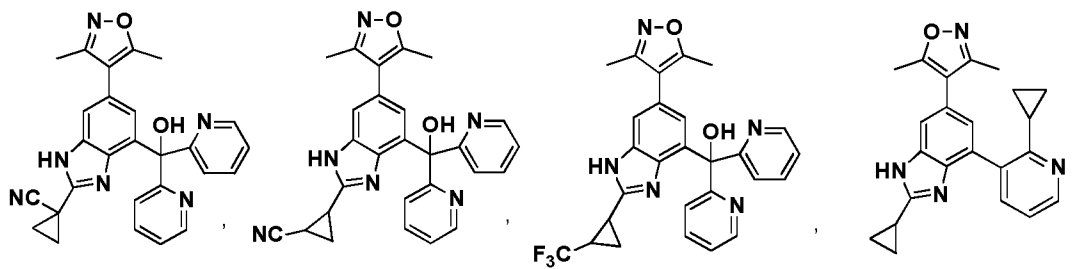
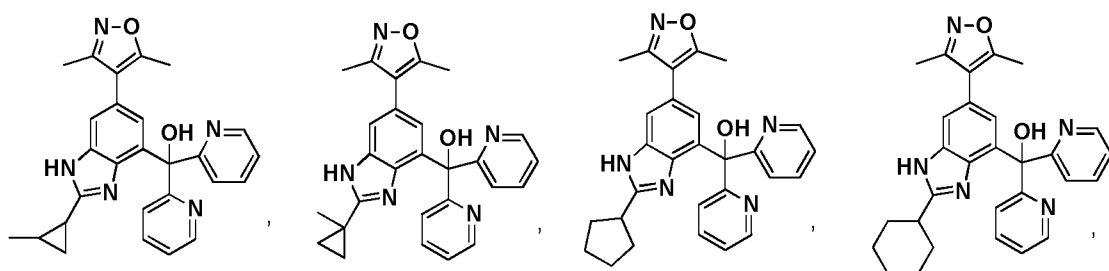
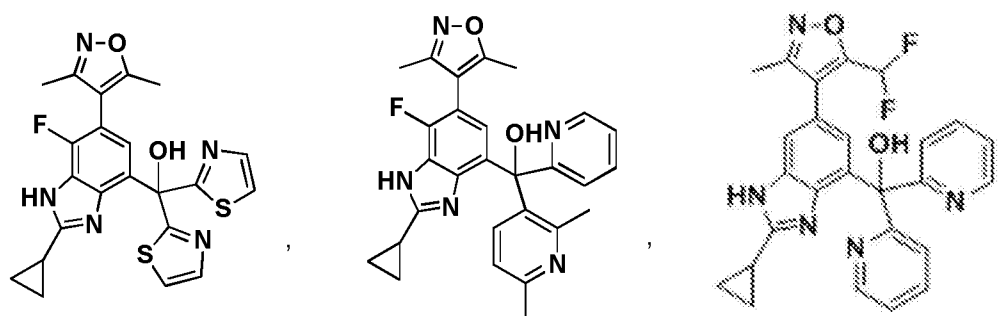
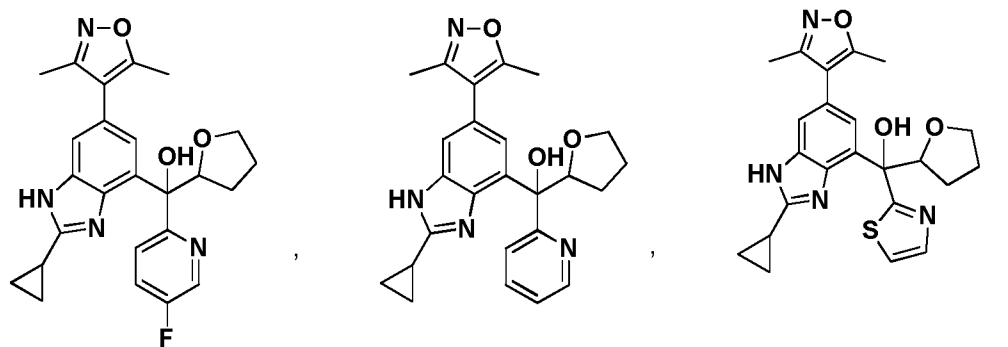
Compusul (S13-2) poate intra în reacție cu mCPBA sau H_2O_2 în solvent, cum ar fi DCM. Reacția se efectuează la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de evaporarea solventului. Reziduul se purifică apoi prin CLPÎ preparativă pentru a obține (S15-1).

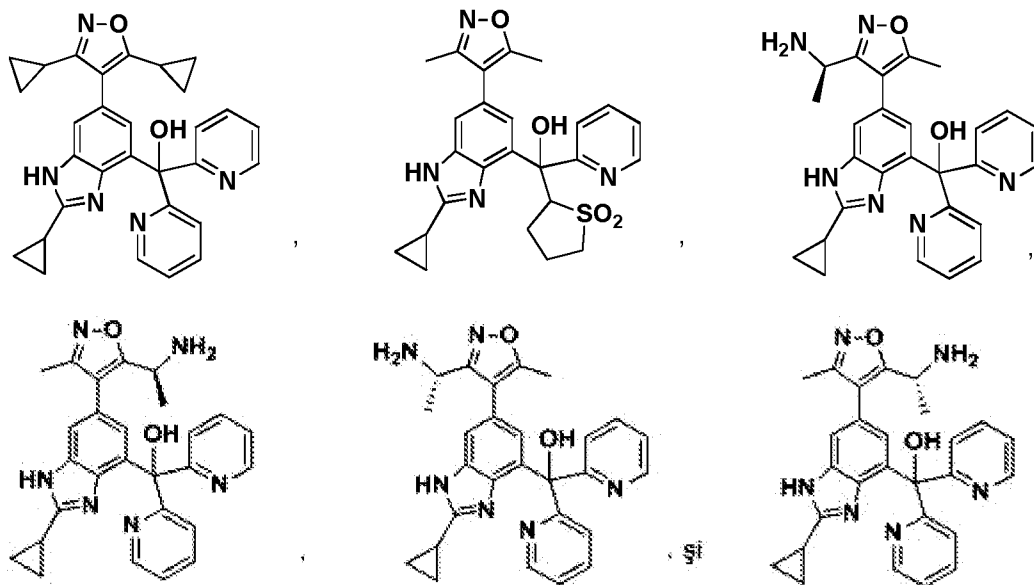
5

Compușii cu Formula (I) includ de asemenea următoarele:

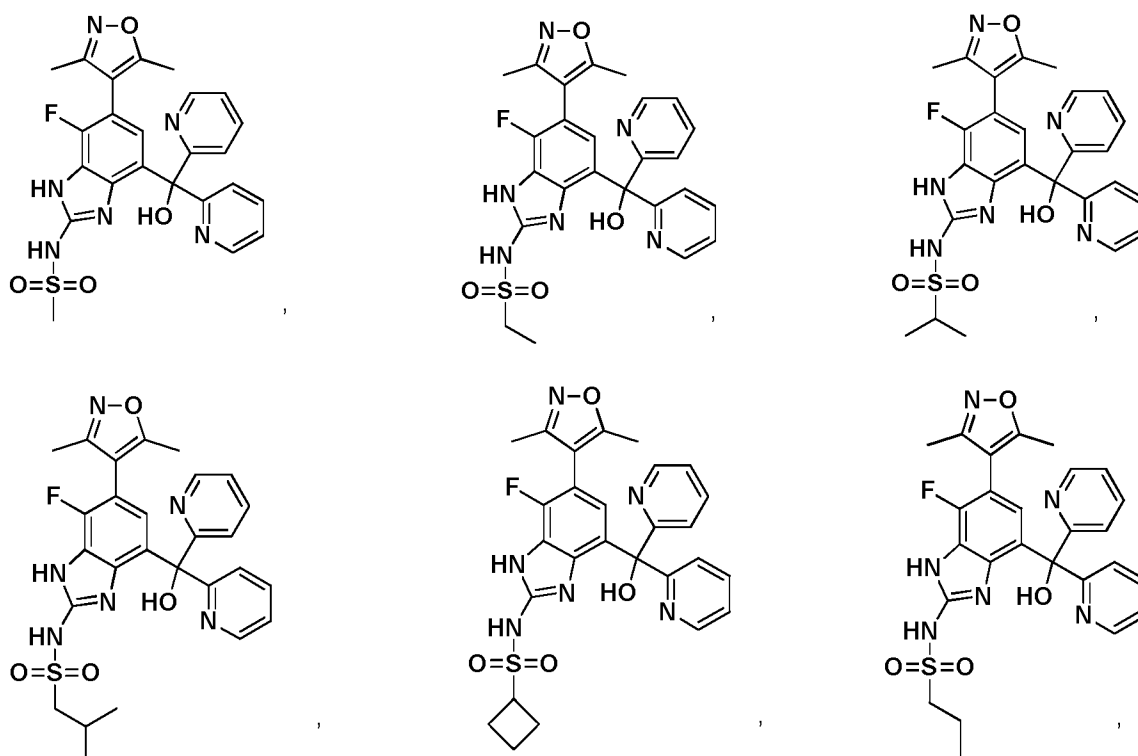


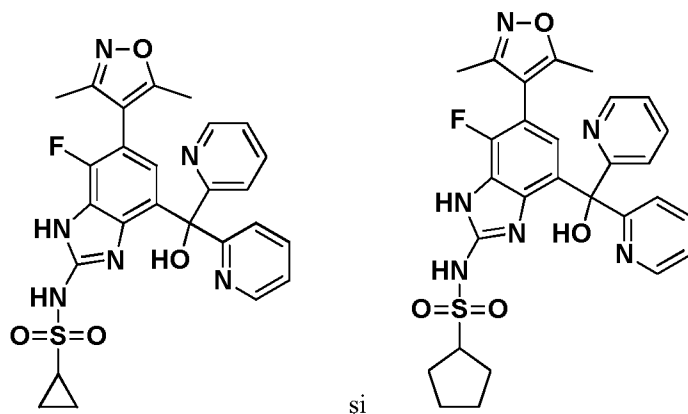






Compușii cu Formula (I) includ de asemenea următoarele:



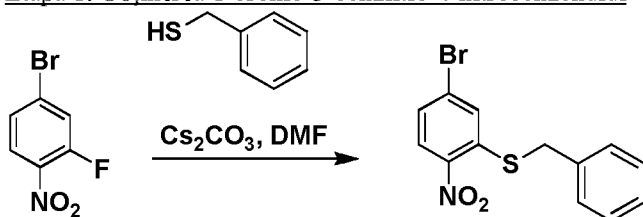


Următoarele exemple ilustrează aspecte ulterioare și prezintă compuși suplimentari cu Formula (I).

5 Exemplul 1

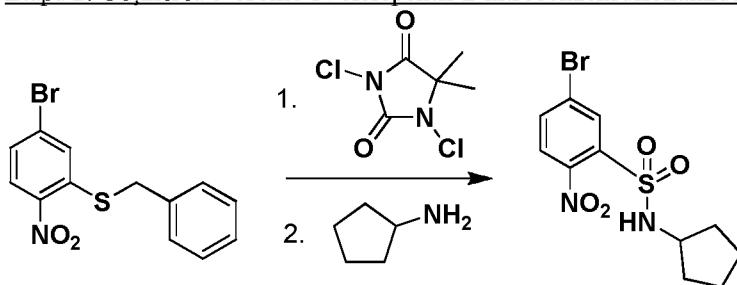
N-Ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-1)

Etapa 1: Obținerea 1-bromo-3-benziltio-4-nitrobenzenului



- 10 Benzil mercaptan (2,36 g, 19 mmol) s-a adăugat prin picurare la un amestec de 1-bromo-3-fluoro-4-nitrobenzen (5 g, 19 mmol), carbonat de cesiu (7,87 g, 57 mmol) la 0°C în DMF (25 mL) în atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei, s-a agitat timp de 2 ore și s-a repartizat între acetat de etil și apă. Faza organică s-a spălat cu soluție salină (4x), s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a concentrat. Cristalizarea din EtOAc fierbinte a
- 15 condus la obținerea produsului 1-bromo-3-benziltio-4-nitrobenzen.

Etapa 2: Obținerea 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobenzensulfonamidei

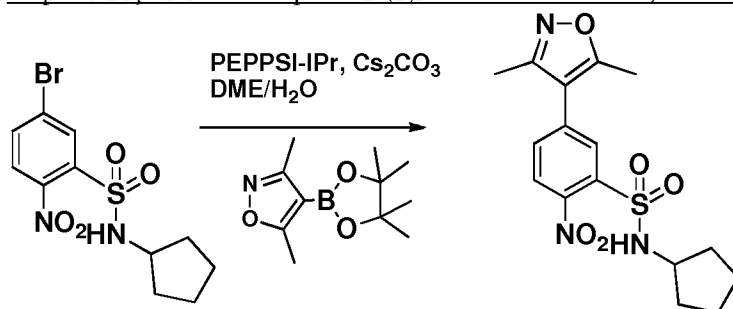


- 1,3-Dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dionă solidă (1,21 g, 6,19 mmol) s-a adăugat la o suspensie răcită cu gheață de 1-bromo-3-benziltio-4-nitrobenzen (1 g, 3,09 mmol) în acetonitril (25 mL), acid acetic (1 mL) și apă (0,62 mL). Soluția limpede s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 1 oră înainte de a fi porționată între soluție de săruri și acetat de etil. Stratul organic s-a uscat utilizând sulfat de sodiu și s-a evaporat. Clorura de sulfonil brută (rf = 0,23 în 9:1hexan/acetat etil, materie primă rf = 0,57) s-a utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare.

- 25 La o soluție de ciclopentil amină (0,52 g, 6,18 mmol) în piridină (5 mL) s-a adăugat clorura de sulfonil de mai sus în DCM (5 mL) la 0°C. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute înainte ca să fie împărțit între soluție de săruri și acetat de etil. Stratul organic s-

a spălat cu soluție de săruri, HCl dil. și din nou cu soluție de săruri, și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (rf = 0,33 în 9:1 hexan/acetat de etil) a condus la obținerea produsului 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobenzensulfonamidă sub formă de pulbere alb-murdară.

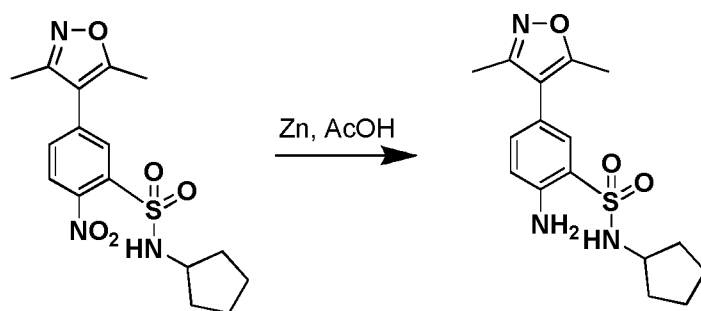
Etapă 3: Obținerea N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-nitrobenzensulfonamidei



5 La un amestec de 5-bromo-N-ciclopentil 2-nitrobenzensulfonamidă (1,394 g, 4 mmol), ester pinacolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (1,78 g, 8 mmol), PEPPSI™-IPr (Sigma-Aldrich Corporation) (0,271 g, 0,4 mmol) și carbonat de cesiu (3,90 g, 12 mmol) în atmosferă de azot s-au adăugat dimetoxietan (20 mL) și apă (10 mL). Amestecul de reacție s-a degazat cu N₂ și apoi s-a încălzit la 90°C timp de 1 oră. Amestecul s-a împărțit între apă și acetat de etil, substanțele organice s-au concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient DCM până la

10 DCM/acetat de etil=1/1) pentru a se obține produsul N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-nitrobenzensulfonamidă sub forma unei pulberi de culoare albă.

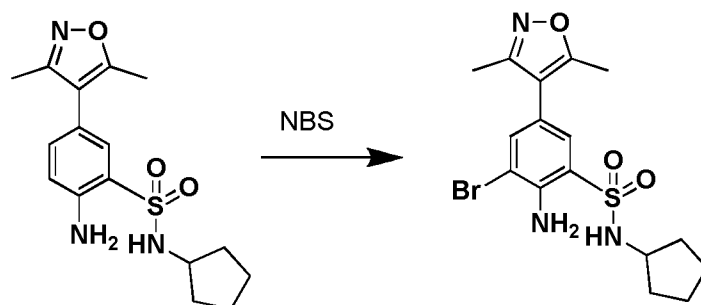
Etapă 4: Obținerea 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzensulfonamidei



15 N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-nitrobenzensulfonamidă (1,27 g, 3,5 mmol) s-a dizolvat în AcOH cu agitare și pulbere de Zn (20 g) s-a adăugat în porțiuni (5x, la intervale de 5 min) la temperatura camerei. După agitare timp de 25 min., pulberea de Zn s-a filtrat. Volatilele s-au îndepărtat și anilina brută s-a preluat în EtOAc, s-a spălat 4x cu soluție apoasă de carbonat și s-a purificat prin cromatografie în coloană (rf = 0,2, hexan/EtOAc : 1/1) pentru a se obține 2-amino-

20 N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamida sub forma unei pulberi de culoare albă.

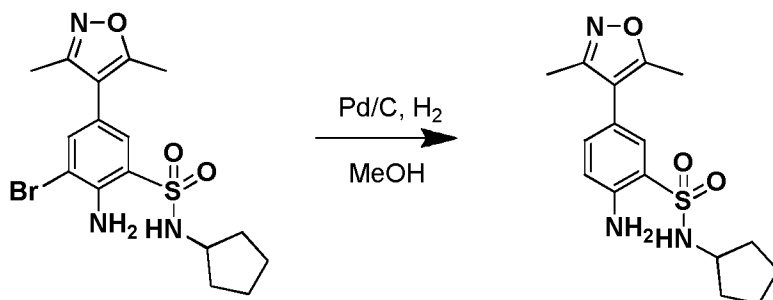
Etapă 5: Obținerea 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidei



25 2-Amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (0,26 g, 0,763 mmol) s-a preluat în DMF (5 mL) și s-a răcit la 0°C. NBS (0,136 g, 0,763 mmol) s-a adăugat și s-a agitat timp de 10 min la 0°C urmate de 20 de minute la TC. Soluția s-a diluat cu EtOAc (20 mL) și s-a spălat 5x cu soluție de săruri. Produsul (rf = 0,5, hexan/EtOAc = 1/1) s-a purificat prin CC

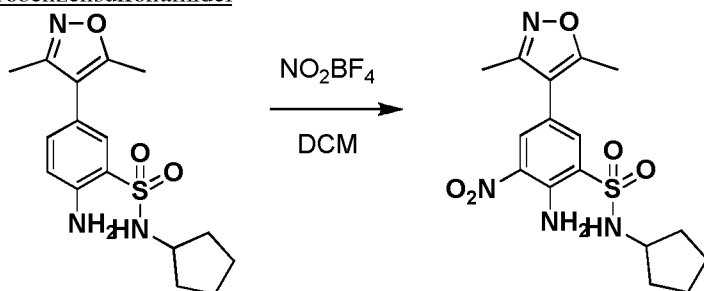
(încărcat în DCM, gradient hexan la hexan/EtOAc = 1/1) pentru a se obține 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamida sub forma unei pulberi de culoare albă.

Etapă 6: Obținerea 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidei



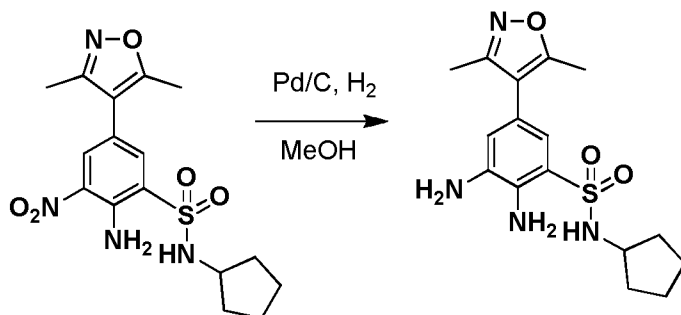
- 5 2-Amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (4g) s-a dizolvat în MeOH (150 mL) și DCM (10 mL). La soluție s-a adăugat Pd/C (2g, 10% pe carbon) și balonul s-a încărcat cu H₂. Reacția s-a completat peste noapte. Amestecul de reacție s-a filtrat și solventul s-a evaporat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-70% EtOAc/Hexan) pentru a obține 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamida.

10 Etapă 7: Obținerea 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitrobenzensulfonamidei



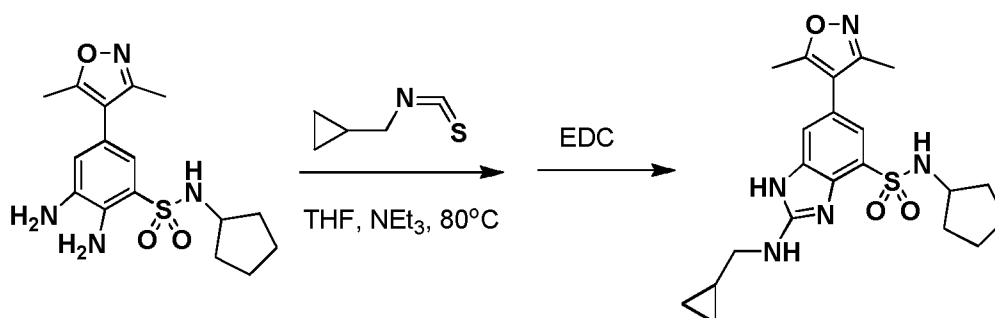
- 15 2-Amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (336 mg, 1 mmol) s-a dizolvat în DCM/Acetonitril (15/15 mL). La soluție s-a adăugat NO₂BF₄ (1,4 mmol, 2,8 mL (0,5 M)) la 0°C. Temperatura s-a ridicat treptat la temperatura camerei. Reacția s-a completat aproximativ 30% după 1 oră. La soluție s-a adăugat 0,1 echiv. de NO₂BF₄. Reacția s-a completat aproximativ 50% după 3 ore. La soluție s-a adăugat alt 0,2 echiv. de NO₂BF₄ și s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul s-a evaporat apoi, reziduul s-a dizolvat în EtOAc, s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃. Apoi solventul organic s-a evaporat și s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-60% EtOAc/Hexan) pentru a obține 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitrobenzensulfonamida.

Etapă 8: Obținerea 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidei



- 25 2-Amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitrobenzensulfonamidă (400mg) s-a dizolvat în MeOH (20 mL). La soluție s-a adăugat Pd/C (200 mg, 10% pe carbon) și apoi s-a plasat într-o atmosferă de hidrogen sub agitare. Când reacția s-a completat, amestecul s-a filtrat și solventul s-a evaporat. Reziduul s-a purificat apoi prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-20% MeOH/DCM) pentru a se obține 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamida.
- 30

Etapa 9: Obținerea N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidei

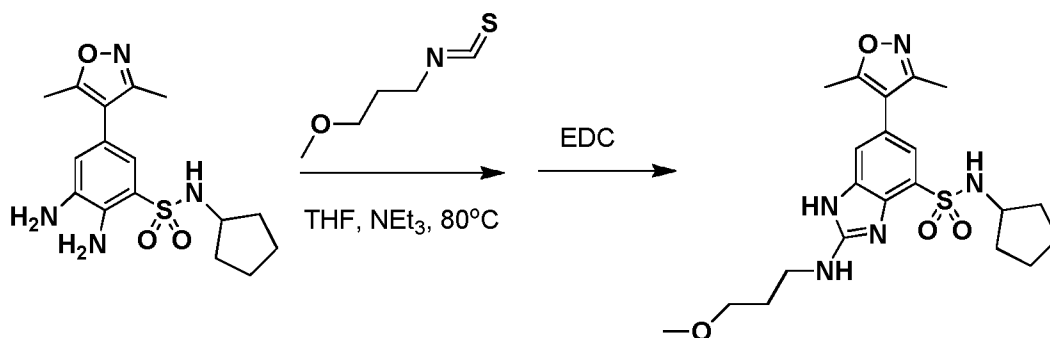


- 2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzensulfonamidă (20 mg, 0,06 mmol) s-a dizolvat în THF (1 mL) și la această soluție s-a adăugat izotiocianat de ciclopropilmetil (8 mg, 0,07 mmol) și trietilamină (84 μ L). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C peste noapte înainte de a adăuga hidrociorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (13 mg, 0,07 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 2 ore. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. 430,2 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,51 (m, 4 H), 1,49-1,39 (m, 4H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,08-0,05 (m, 2H).

Exemplul 2

- N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(3-metoxipropilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-2)

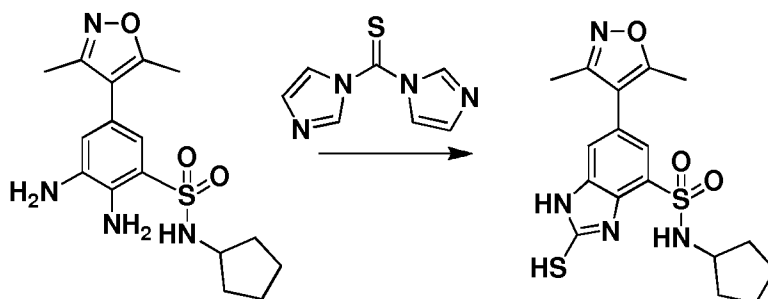


- 2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (25 mg, 0,07 mmol) (vezi Exemplul 1, Etapa 8) s-a dizolvat în THF (1 mL). La soluție s-a adăugat izotiocianat de 3-metoxipropil (11 mg, 0,09 mmol) și trietilamină (300 μ L). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore înainte de a se adăuga hidrociorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (16 mg, 0,08 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 30 de minute. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(3-metoxipropilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. 448,2 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,00-1,51 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 4H).

Exemplul 3

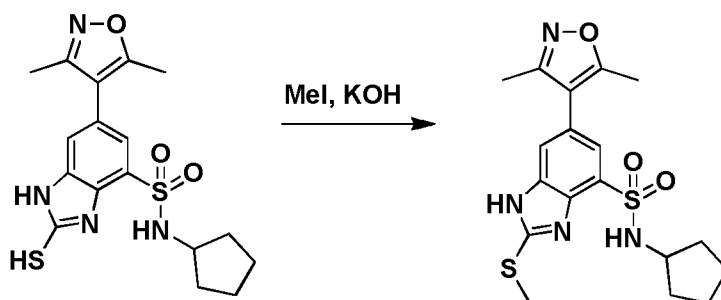
- N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-3)



- 2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (40 mg, 0,12 mmol) s-a dizolvat în DMF (2 mL). La soluție s-a adăugat 1,1'-tiocarbonildiimidazol (43 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 90°C peste noapte înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține
- 5 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.
- C₁₇H₂₀N₄O₃S₂. 393,1 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,85 (m, 4 H), 1,64-1,47 (m, 4H).

Exemplul 4

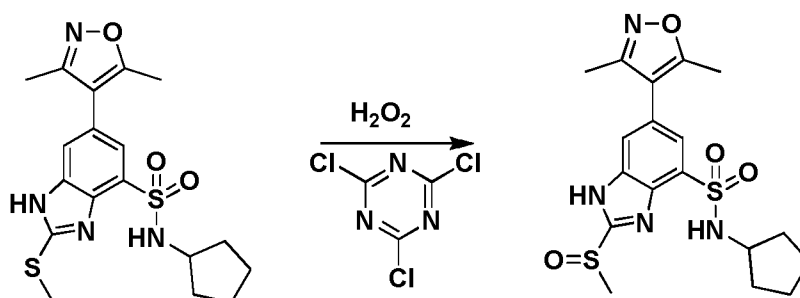
- 10 N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-4)



- N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (12 mg, 0,03 mmol) s-a dizolvat în EtOH (2 mL). La soluție s-a adăugat iodură de metil (5 mg, 0,037 mmol) și KOH (2,5 mg, 0,045 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol 4-sulfonamidă.
- 15 C₁₈H₂₂N₄O₃S₂. 407,0 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 4H).

- 20 **Exemplul 5**

N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-5)



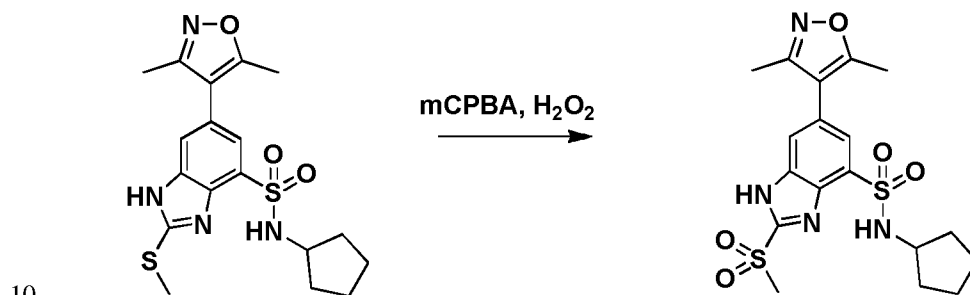
- N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (3,4 mg, 0,008 mmol) s-a dizolvat în CH₃CN (1 mL). La soluție s-a adăugat 2,4,6-tricloro-1,3,5-
- 25

triazină (1,5 mg, 0,008 mmol) și H_2O_2 (0,2 mL, 30% în apă). Amestecul de reacție s-a agitat peste noapte înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

- 5 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$. 423,0 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 4H), 1,72-1,44 (m, 4H).

Exemplul 6

N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-6)

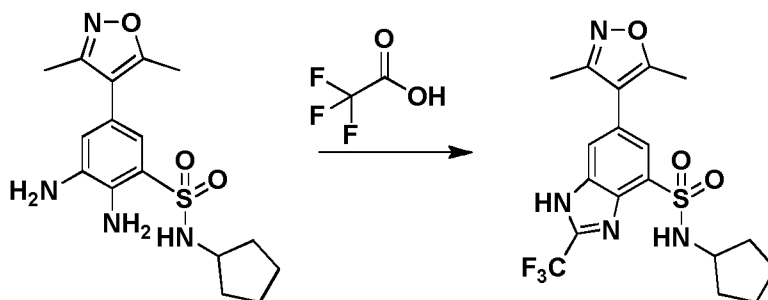


- 15 N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (3,4 mg, 0,008 mmol) s-a dizolvat în DCM (1 mL). La soluție s-a adăugat mCPBA (2,6 mg, 0,015 mmol) și H_2O_2 (1 mL, 30% în apă). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 de minute înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazol 4-sulfonamida.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$. 439,0 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 4H), 1,45-1,29 (m, 4H).

Exemplul 7

- 20 N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-7)



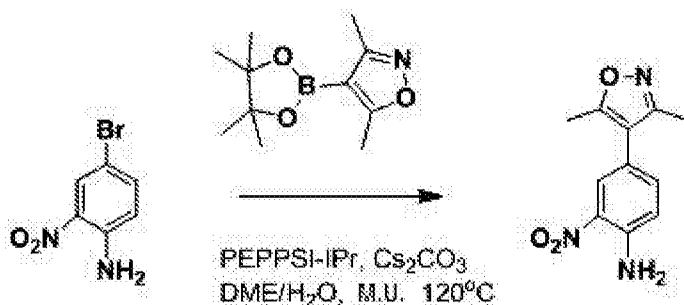
- 25 2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (20 mg, 0,06 mmol) s-a dizolvat în HCl 4N (2 mL). La soluție s-a adăugat acid trifluoroacetic (65 mg, 0,6 mmol). Amestecul de reacție s-a refluxat peste noapte înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol 4-sulfonamida.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. 429,0 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 4H).

Exemplul 8

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

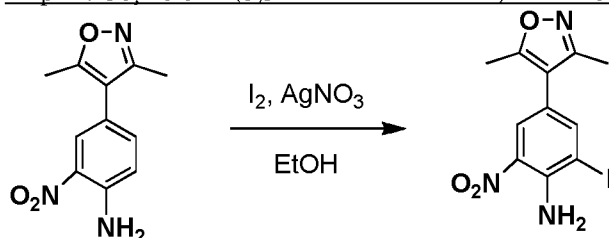
Etapa 1: Obținerea 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilinei



Materie primă inițială de 4-bromo-2-nitroanilină (1 g, 4,6 mmol) și ester pinolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (2 g, 9,2 mmol) s-a adăugat la un amestec de solvent de 1,2 dimetoxietan (12 mL) și apă (6 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPPSI-IPr (312 mg, 0,46 mmol) și Cs₂CO₃ (4,5 g, 13,8 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 120°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție de săruri (50 mL x 2). Solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (produsul a apărut la 50% EtOAc/Hexan) pentru a obține 4-(3,5-

C₁₁H₁₁N₃O₃. 234,3 (M+1).

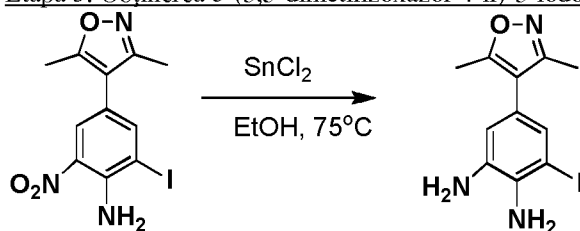
Etapă 2: Obținerea 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilinei



Materie primă inițială de 4-(4-il-3,5-dimetilpirazol)-2-nitroanilină (1g, 4,6 mmol) s-a adăugat la EtOH (50 mL), la amestec s-au adăugat I₂ (1,4 g, 5,5 mmol) și AgNO₃ (0,94g, 5,5 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul s-a evapora apoi și reziduul s-a dizolvat în EtOAc (50 mL) și s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL x 2). Straturile organice s-au evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (produsul a apărut la 35% EtOAc/Hexan) pentru a obține 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilina sub forma unui solid portocaliu.

C₁₁H₁₀IN₃O₃. 360,2 (M+1).

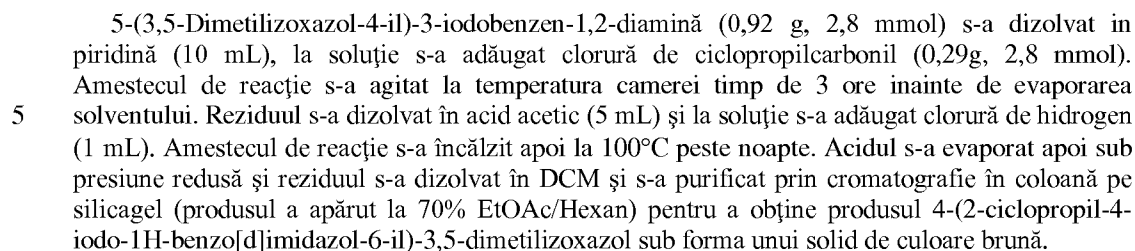
Etapă 3: Obținerea 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diaminei



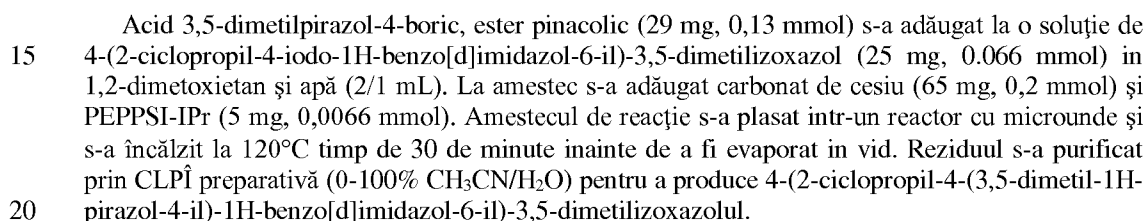
4-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilină (0,9 g, 2,5 mmol) s-a adăugat la EtOH (50 mL), la amestec s-au adăugat SnCl₂ (2,4g, 12,5 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la 75°C timp de 7 ore. Solventul s-a evapora și apoi reziduul s-a dizolvat în EtOAc (100 mL) și s-a spălat cu NaOH 1N (100 mL x 3). Solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (produsul a apărut la 60% EtOAc/Hexan) pentru a obține 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină sub forma unui solid brun.

C₁₁H₁₂IN₃O. 330,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

Etapă 4: Obținerea 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului

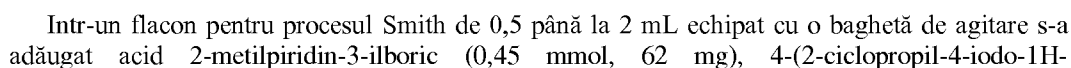


Etapa 5: Obținerea 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului



C₂₀H₂₁N₅O. 348,2 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,53-1,51 (m, 2 H), 1,41-1,39 (m, 2H).

25 9) 4-(2-Ciclopropil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-

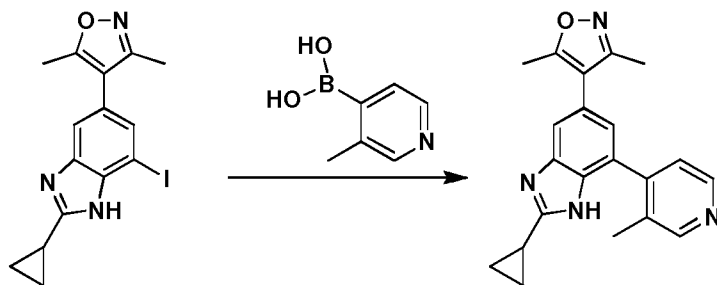


benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (37,9 mg, 0,1 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), carbonat de potasiu (0,90 mmol, 125 mg) și catalizator PEPPSI-IPr (0,01 mmol, 6,8mg). Vasul de reacție s-a închis cu un dop de cauciuc, s-a evacuat și reumplut cu N₂ de trei ori, după care s-a adăugat 1,4-dioxan (0,4 mL) și apă (0,1 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi într-un reactor cu microunde timp de 30 de minute la 130°C. Stratul organic s-a îndepărtat apoi prin seringă, s-a filtrat și s-a injectat direct pentru purificarea prin cromatografie lichidă cu înaltă performanță preparativă cu fază inversă (coloană C18 Phenomenex Gemini, gradient 5% până la 50% acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul sub formă de sare TFA.

C₂₁H₂₀N₄O. 345,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (dd, *J* = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H).

Exemplul 10

4-(2-Ciclopropil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1010)

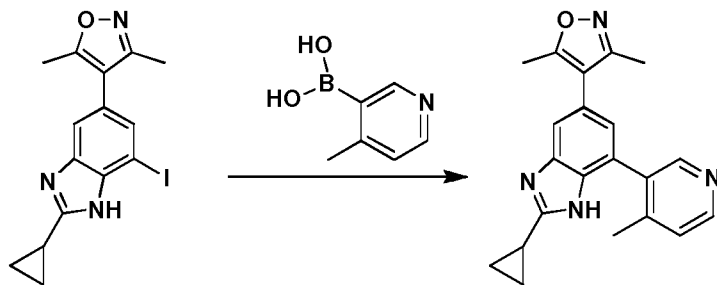


4-(2-Ciclopropil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (5,8 mg, 13%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul 3-metilpiridin-4-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

C₂₁H₂₀N₄O. 345,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H).

Exemplul 11

4-(2-Ciclopropil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1011)

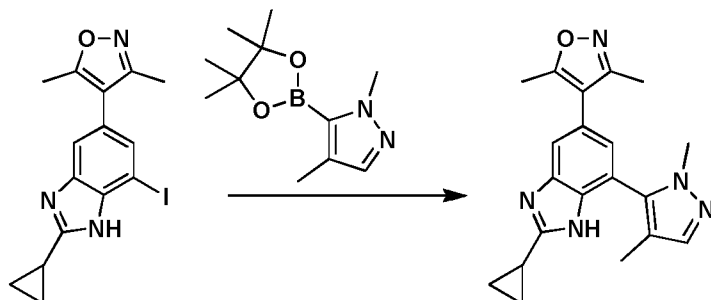


4-(2-Ciclopropil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (4,4 mg, 9,9%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul 4-metilpiridin-3-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

C₂₁H₂₀N₄O. 345,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H).

Exemplul 12

4-(2-Ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1012)

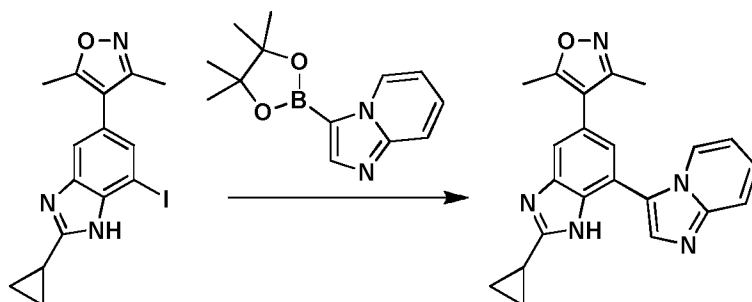


- 5 4-(2-Ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (21 mg, 46%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolul cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

10 $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59-2,40 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H).

Exemplul 13

4-(2-Ciclopropil-7-(imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1013)

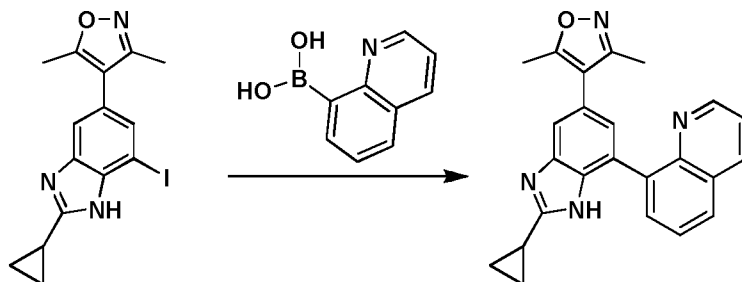


- 15 4-(2-Ciclopropil-7-(imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (10 mg, 20%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

20 $C_{22}H_{19}N_5O$. 370,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (dd, $J = 6,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,47 (ddd, $J = 7,0, 4,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,32 (dd, $J = 8,2, 3,7$ Hz, 2H).

Exemplul 14

4-(2-Ciclopropil-7-(chinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1014)

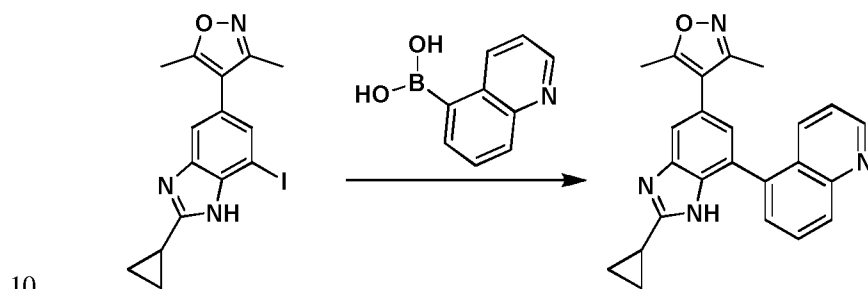


4-(2-Ciclopropil-7-(chinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (1,7 mg, 2,8%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul chinolin-8-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

5 $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,0, 7,3$ Hz, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H).

Exemplul 15

4-(2-Ciclopropil-7-(chinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1015)

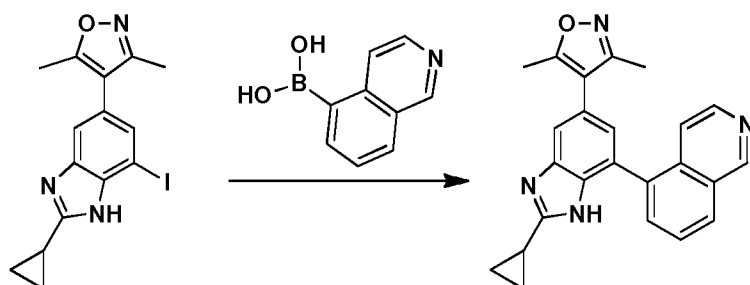


4-(2-Ciclopropil-7-(chinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (30 mg, 49%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul chinolin-5-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

15 $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 18,7, 8,5$ Hz, 2H), 8,11 (dd, $J = 8,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (tt, $J = 8,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

Exemplul 16

20 4-(2-Ciclopropil-7-(izochinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1016)

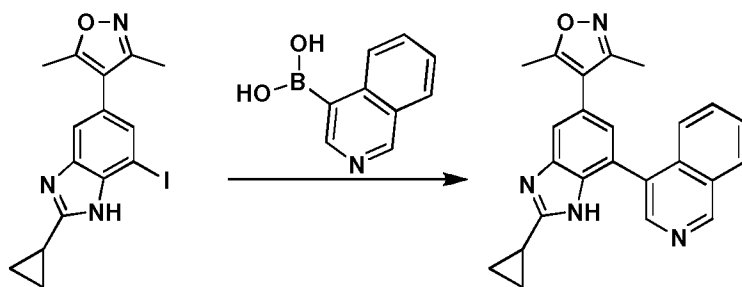


4-(2-Ciclopropil-7-(izochinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (26.7 mg, 44%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul izochinolin-5-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

25 $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,82 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,2, 7,3$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Exemplul 17

30 4-(2-Ciclopropil-7-(izochinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1017)

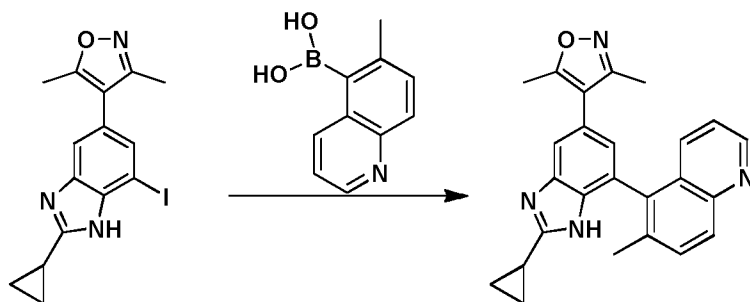


4-(2-Ciclopropil-7-(izochinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (10,2 mg, 17%) a fost obținut sub formă de sare TFA într-un mod similar celui din Exemplul 9, substituind acidul izochinolin-4-ilboric cu acid 2-metilpiridin-3-ilboric.

- 5 $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (ddd, $J = 8,4, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 8,06 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H).

Exemplul 18

- 10 4-(2-Ciclopropil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1018)

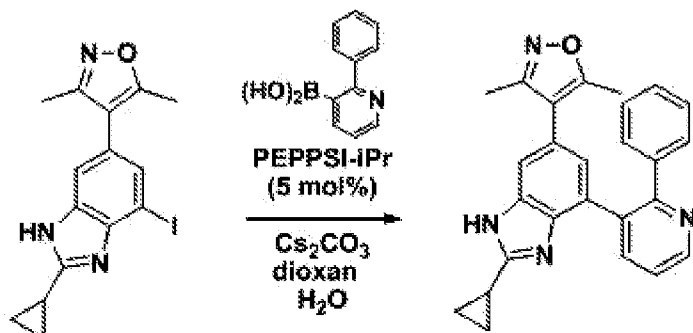


- 15 Intr-un flacon pentru procesul Smith de 2 până la 5 mL echipat cu o baghetă de agitare s-a adăugat acid 6-metilchinolin-5-ilboric (3 mmol, 561 mg), 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (379 mg, 1 mmol), carbonat de potasiu (10 mmol, 1,38 g) și catalizator PEPPSI-IPr (0,1 mmol, 68 mg). Vasul de reacție s-a închis cu un dop de cauciuc, s-a evacuat și s-a reumplut cu N_2 de trei ori, după care s-a adăugat 1,4-dioxan (4 mL) și apă (1 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi într-un reactor cu microunde timp de 1 oră la 135°C. Stratul organic s-a îndepărtat apoi prin seringă, s-a filtrat și s-a injectat direct pentru purificarea prin
- 20 cromatografie lichidă cu performanță înaltă preparativă cu fază inversă (coloană Phenomenex Gemini C18, 5% până la 50% gradient acetonitril în apă cu 0,1% TFA). Frațiunea de eluare conținând produsul dorit s-a concentrat apoi sub presiune redusă și s-a purificat din nou utilizând cromatografia pe silicagel (0% până la 20% gradient metanol în acetat de etil) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

- 25 $C_{25}H_{22}N_4O$. 395,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (dd, $J = 6,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,52 (ddd, $J = 7,0, 4,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,51-2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H).

Exemplul 19

- 30 4-(2-Ciclopropil-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1019)

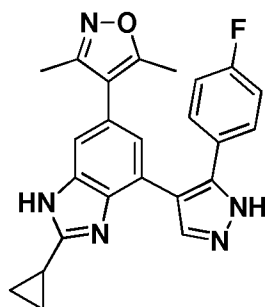


4-(2-Ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (50,0 mg, 0,132 mmol) s-a tratat cu acid 2-fenilpiridin-3-ilboric (39,4 mg, 0,198 mmol, 1,5 echiv.), Na₂CO₃ 2M (ap.) (1 mL) în prezența PEPPSI-IPr (4,5 mg, 0,0066 mmol, 0,05 echiv.) în 1,4-dioxan (3 mL) la 15°C timp de 10 min în reactor cu microunde. La amestecul de reacție s-a adăugat apă (30 mL) și EtOAc (70 mL), apoi amestecul s-a filtrat prin Celită (3 g) și apoi stratul organic s-a separat de filtrat. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin CLPI preparativă (5-95% acetonitril: apă cu acid trifluoroacetic 0,05%, pe o coloană Phenomenex Luna C18) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

C₂₆H₂₂N₄O. SM. 407,2 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,87 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 0,36-1,30 (m, 2H).

Exemplul 20

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

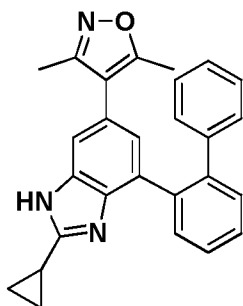


4-(2-Ciclopropil-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 19, utilizând acid 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilboric.

C₂₄H₂₀FN₅O. SM. 414,1 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,42 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,35 (dt, *J* = 7,5, 4,7 Hz, 2H).

Exemplul 21

4-(4-(Bifenil-2-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1021)

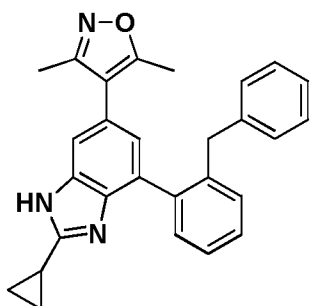


4-(4-(Bifenil-2-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 19, utilizând acid bifenil-2-ilboric.

$C_{27}H_{23}N_3O$. SM. 406,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,66-7,09 (m, 11H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H).

Exemplul 22

4-(4-(2-Benzilfenil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1022)

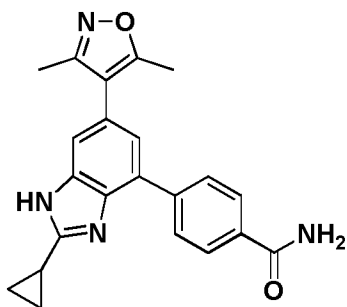


4-(4-(2-Benzilfenil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 19, utilizând acid 2-benzilfenilboric.

$C_{28}H_{25}N_3O$. SM. 420,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,60-7,50 (m, 3H), 7,45 (td, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 3H), 6,67-6,60 (m, 2H), 3,92 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,53-1,45 (dt, $J = 8,1, 3,5$ Hz, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H).

Exemplul 23

4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) benzamidă (1020-1023)

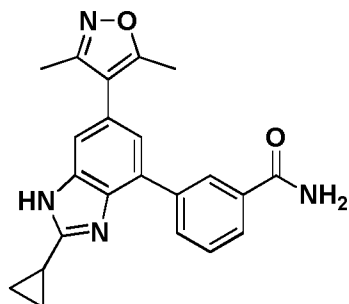


4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) benzamida a fost sintetizată într-un mod similar celui din Exemplul 19, utilizând acid 4-carbamoilfenil-boric.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$. SM. 373,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,1 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,56-2,48 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H).

Exemplul 24

3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) benzamidă (1020-1024)

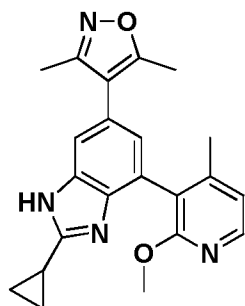


5 3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) benzamida a fost sintetizată într-un mod similar celui din Exemplul 19, utilizând acid 3-carbamoilfenil-boric.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$. SM. 373,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,16 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H).

10 Exemplul 25

4-(2-Ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1025)

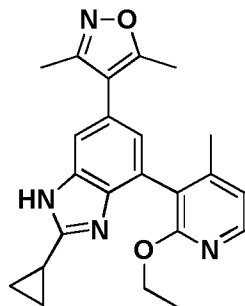


15 4-(2-Ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-o manieră similară celui din Exemplul 19, utilizând acid 2-metoxi-4-metilpiridin-3-ilboric.

$C_{22}H_{22}N_4O_2$. SM. 374,9 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

20 Exemplul 26

4-(2-Ciclopropil-4-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1026)

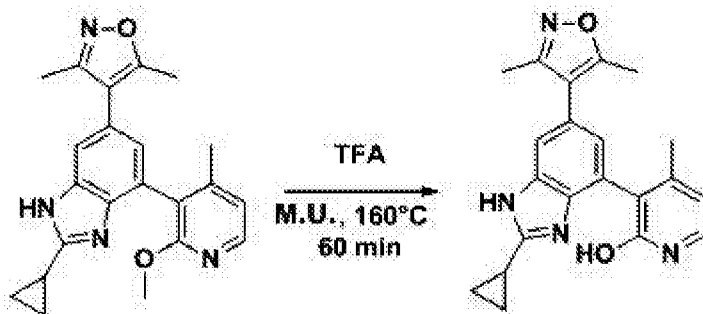


4-(2-Ciclopropil-4-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-o manieră similară celui din Exemplul 19, utilizând acid 2-etoxi-4-metilpiridin-3-ilboric.

5 $C_{23}H_{24}N_4O_2$. SM. 388,9 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,14 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,40-4,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 27

10 3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2-ol (1020-1027)

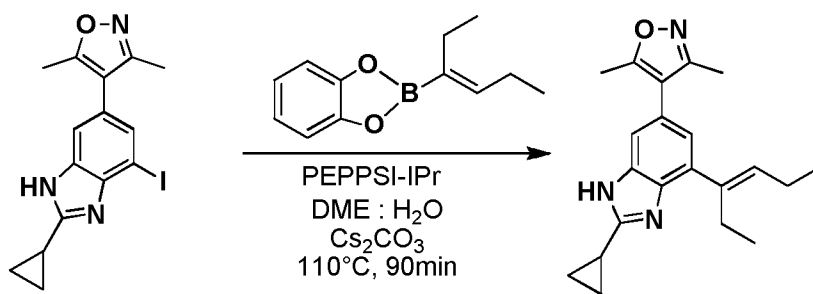


15 O soluție de 4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (40,0 mg, 0,08189 mmol) în TFA (3 mL) s-a încălzit la 160°C timp de 1 oră în reactor cu microunde. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține materialul brut. Materialul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (5-95% acetonitril:apă cu 0,05% acid trifluoroacetic, pe o coloană Phenomenex Luna C18) pentru a obține 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-

20 dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2-olul. $C_{21}H_{20}N_4O_2$. SM. 361,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H).

Exemplul 28

(E)-4-(2-Ciclopropil-4-(hex-3-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1028)



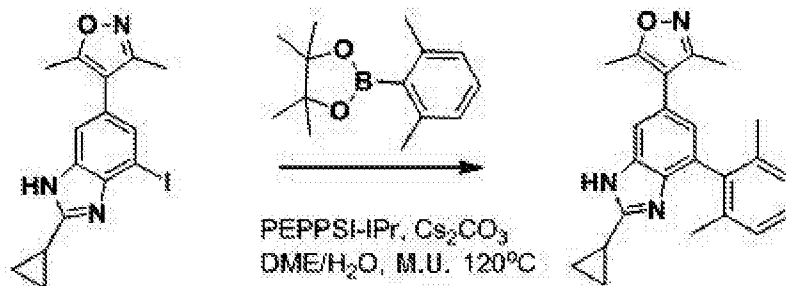
25 O suspensie de 4-(2-ciclopropil-4-iod-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), ester catecolic al acidului (Z)-3-hexenil-3-boric (81 mg, 0,400 mmol), carbonat de cesiu (260 mg, 0,8 mmol) și PEPPSI-IPrTM (18 mg, 0,026 mmol) în 10 mL de DME: H₂O (2:1) s-a încălzit în reactor cu microunde într-un vas sigilat la 110°C timp de 90 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit apoi și s-a repartizat între apă și Acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (rf = 0,5 în 60% acetat de etil în hexan) a condus la obținerea (E)-4-(2-ciclopropil-4-(hex-3-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului sub forma unui solid alb-murdar.

30

$C_{21}H_{25}N_3O$. 336,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,47-2,17 (m, 9H), 1,38-1,24 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 7H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 29

- 5 4-(2-Ciclopropil-4-(2,6-dimetilfenil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1029)

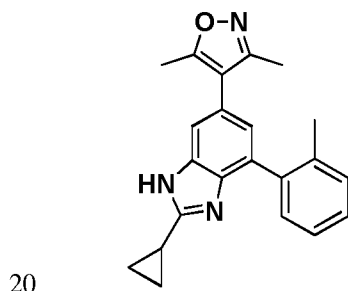


- 10 Acid 2,6-dimetilfenilboric, ester pinacolic (33 mg, 0,22 mmol) s-a adăugat la o soluție de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (40 mg, 0,11 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4) in 1,2-dimetoxietan și apă (2/1 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de cesiu (107 mg, 0,33 mmol) și PEPPSI-IPr (8 mg, 0,011 mmol). Amestecul de reacție s-a plasat într-un reactor cu microunde și s-a încălzit la 120°C timp de 30 de minute înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a produce

- 15 4-(2-ciclopropil-4-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.
 $C_{23}H_{23}N_3O$. 358,3 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 2 H), 1,38-1,35 (m, 2H).

Exemplul 30

4-(2-Ciclopropil-4-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1030)

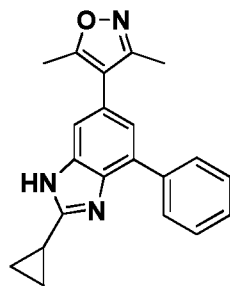


4-(2-Ciclopropil-4-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 2-metilfenilboric într-un mod similar celui din Exemplul 29.

- 25 $C_{22}H_{21}N_3O$. 344,3 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,75 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 2H), 0,97-0,82 (m, 2H).

Exemplul 31

4-(2-Ciclopropil-4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1031)



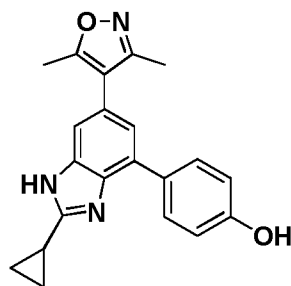
4-(2-Ciclopropil-4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul (40 mg, 46%) a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil 4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid fenilboric în mod similar celui din

5 Exemplul 29.

$C_{21}H_{19}N_3O$. 330,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,78 (d, J = 53,8 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 1,25-1,07 (m, 4H).

Exemplul 32

10 4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)fenol (1020-1032)



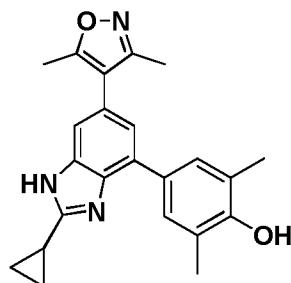
4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)fenolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol într-un mod similar celui din

15 Exemplul 29.

$C_{21}H_{19}N_3O_2$. 346,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,47 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,20-1,06 (m, 4H).

Exemplul 33

20 4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,6-dimetilfenol (1020-1033)



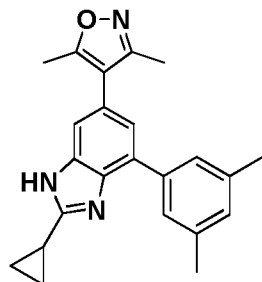
4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,6-dimetilfenolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu ester pinacolic al acidului 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilboric într-un mod similar celui din Exemplul 29.

25

$C_{23}H_{23}N_3O_2$. 374,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,17 (ddd, $J = 7,6, 4,0, 2,5$ Hz, 4H).

Exemplul 34

- 5 4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetilfenil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1034)

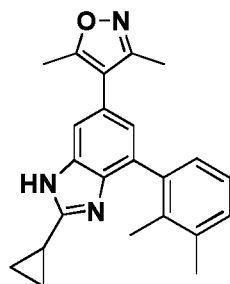


- 10 4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 3,5-dimetilfenilboric într-un mod similar celui din Exemplul 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,34 (d, $J = 29,8$ Hz, 3H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 13,2$ Hz, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,23-1,07 (m, 4H).

Exemplul 35

- 15 4-(2-Ciclopropil-4-(2,3-dimetilfenil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1035)

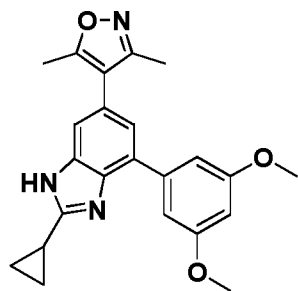


- 20 4-(2-Ciclopropil-4-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 2,3-dimetilfenilboric într-un mod similar celui din Exemplul 29.

$C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,41 (s, 1H), 7,31-7,08 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 4H), 1,24-1,04 (m, 4H).

Exemplul 36

- 25 4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetoxifenil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1036)

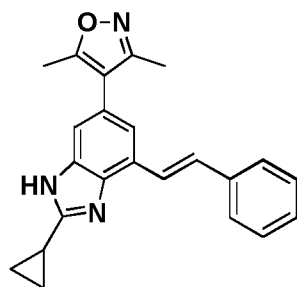


- 5 4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu 2-(3,5-dimetoxi) fenil-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaborolan într-un mod similar celui din Exemplul 29.

$C_{23}H_{23}N_3O_3$. 390,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,45-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,65-6,48 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,24-1,05 (m, 4H).

Exemplul 37

- 10 (E)-4-(2-Ciclopropil-4-stiril-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1037)

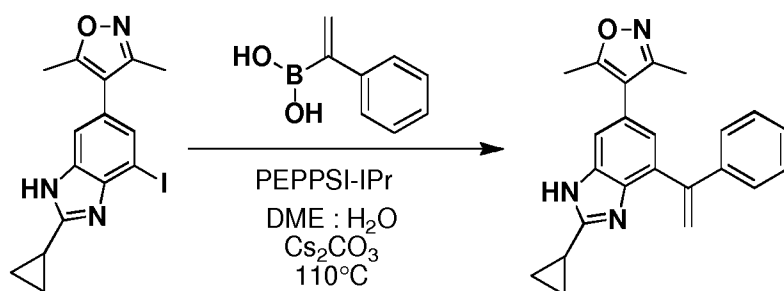


(E)-4-(2-Ciclopropil-4-stiril-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid *trans*-2-fenilvinilboric într-un mod similar celui din Exemplul 29.

- 15 $C_{23}H_{21}N_3O$. 356,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77-7,64 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,33-7,24 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,33-1,16 (m, 4H).

Exemplul 38

4-(2-Ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1038)

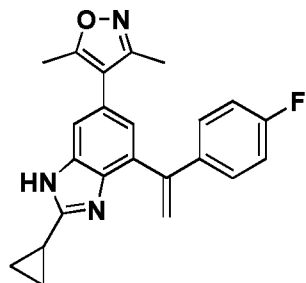


- 20 O suspensie de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), acid 1-fenilvinilboric (59 mg, 0,400 mmol), carbonat de cesiu (260 mg, 0,8 mmol) și PEPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) în 10 mL de DME: H₂O (2:1) s-a încălzit prin microunde într-un vas sigilat la 110°C timp de 90 de minute. Amestecul de reacție s-a răcit apoi și s-a repartizat între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și
- 25 s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (rf = 0,6 în 60% acetat de etil în hexan) a condus la obținerea 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului.

$C_{23}H_{21}N_3O$. 356,2 (M+1). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,59 (br, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (br, 1H), 1,14-1,03 (m, 4H).

Exemplul 39

5 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-fluorfenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul (1020-1039)

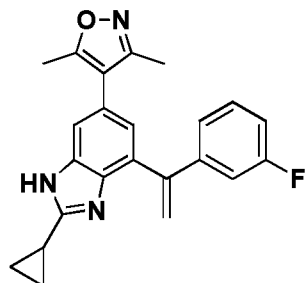


10 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-fluorfenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 1-(4-fluorofenil)vinilboric, ester pinacolic într-o manieră similară cu cea din Exemplul 38.

$C_{23}H_{20}FN_3O$. 374,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,61-7,24 (m, 3H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33-2,10 (m, 4H), 1,27-1,07 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -116,27.

Exemplul 40

15 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul (1020-1040)

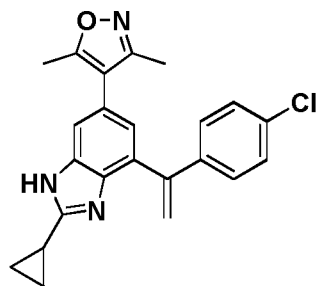


20 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 1-(3-fluorofenil)vinilboric, ester pinacolic într-o manieră similară cu cea din Exemplul 38.

$C_{23}H_{20}FN_3O$. 374,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,46-7,30 (m, 2H), 7,23-7,01 (m, 3H), 6,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 4H), 1,19-1,09 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -116,09.

25 **Exemplul 41**

4-(4-(1-(4-Clorofenil)vinil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul (1020-1041)

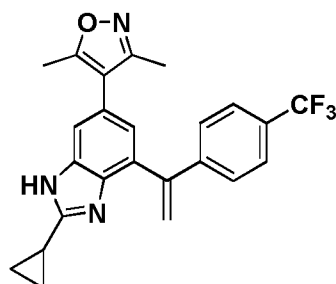


4-(4-(1-(4-Chlorofenil)vinil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 1-(4-clorofenil)vinilboric, ester pinacolic într-o manieră similară cu cea din Exemplul 38.

$C_{23}H_{20}ClN_3O$. 390,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44-7,32 (m, 5H), 6,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 4H).

Exemplul 42

4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1042)

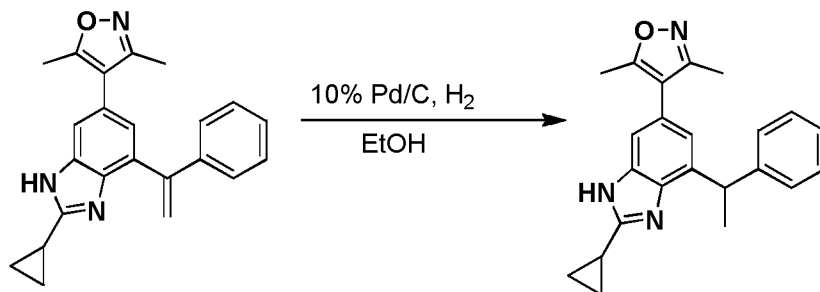


4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 8, Etapa 4) cu acid 1-(4-trifluorometilfenil)-vinilboric, ester pinacolic într-un mod similar celui din Exemplul 38.

$C_{24}H_{20}F_3N_3O$. 424,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,77 (d, J = 48,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 1,18-1,00 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -64,6.

Exemplul 43

4-(2-Ciclopropil-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1043)

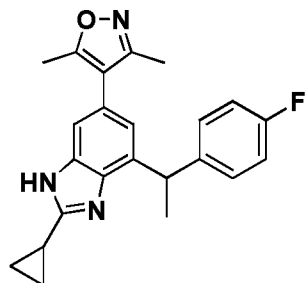


O suspensie de 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (50 mg, 0,141 mmol) (Exemplul 38) și 10% paladiu pe cărbune (10 mg) în 5 mL de etanol s-a purjat cu hidrogen gazos și s-a lăsat să s-a agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat apoi și solvenții s-au evaporat. Purificarea pe silicagel (rf = 0,6 în 60% acetat de etil în hexan) a condus la obținerea 4-(2-ciclopropil-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului.

$C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,4-7,2 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 4,41 (br, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (br, 1H), 1,74 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,24 (br, 1H), 1,05 (m, 4H).

Exemplul 44

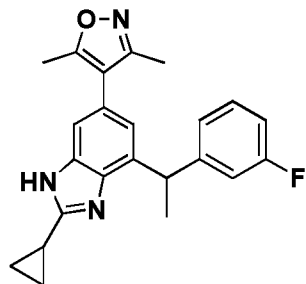
5 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1044)



10 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost obținut prin reducerea 4-(2--ciclopropil 4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 39) într-un mod similar celui din Exemplul 43.
 $C_{23}H_{22}FN_3O$. 376,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,45-7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 4H), 1,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,20-1,06 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -119,6.

Exemplul 45

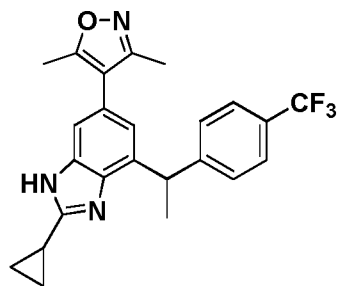
15 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1045)



20 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost obținut prin reducerea 4-(2--ciclopropil 4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului (Exemplul 40) într-o manieră similară cu cea din Exemplul 43.
 $C_{23}H_{22}FN_3O$. 376,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,34-7,23 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,93 (dt, $J = 8,6, 4,5$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 1,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (s, 1H), 1,22-1,13 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -116,1.

Exemplul 46

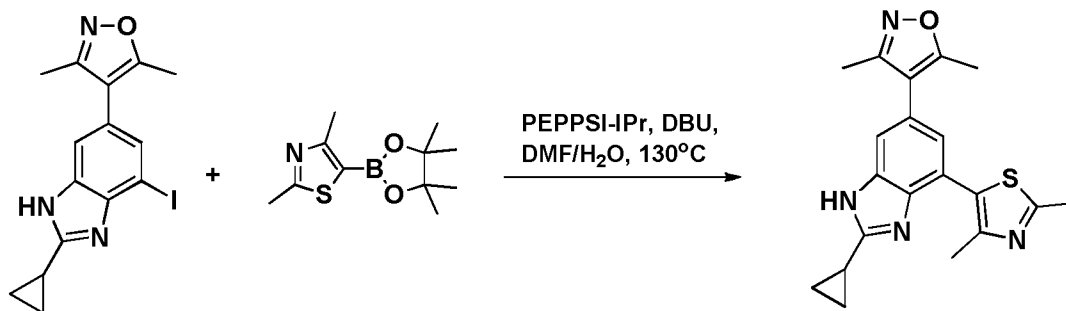
25 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1046)



5

10

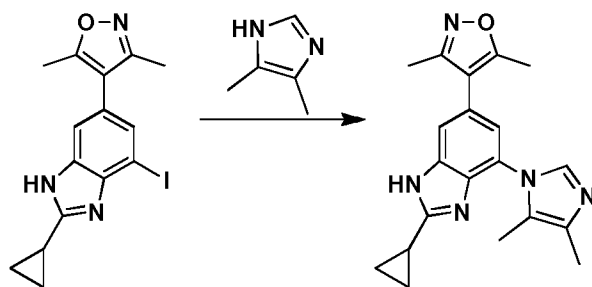
4-(2-Ciclopropil-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1047)



15

25

4-(2-Ciclopropil-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1048)



O suspensie de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (35 mg, 0,13 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), 4,5-dimetilimidazol (50 mg), Cu₂O (1 mg, 0,007 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolină (3 mg, 0,012 mmol), carbonat de cesiu (41 mg, 0,126 mmol) și PEG-3350 (20 mg) în butironitril (1 mL) s-a încălzit la 120°C timp de 72 de ore. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă pentru a obține

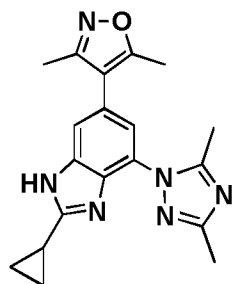
4-(2-ciclopropil-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

C₂₀H₂₁N₅O. 348,1 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).

Compușii (1020-49), (1020-50), (1020-51), (1020-52), (1020-53), (1020-54), (1020-55) și (1020-56) s-au obținut într-un mod similar cu cel din Exemplul 48 prin substituirea heterociclului corespunzător disponibil comercial cu 4,5-dimetilimidazol:

Exemplul 49

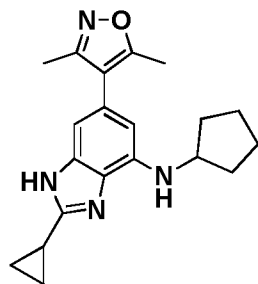
4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1049)



C₁₉H₂₀N₆O. 349,1 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (m, 4H).

Exemplul 50

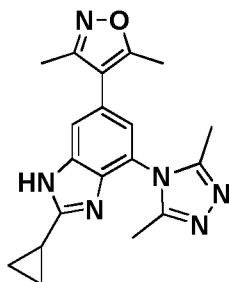
N-Ciclopentil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amină (1020-1050)



C₂₀H₂₄N₄O. 337,1 (M+1). ¹H RMN (DMSO) δ 6,76 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,75 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 12H).

Exemplul 51

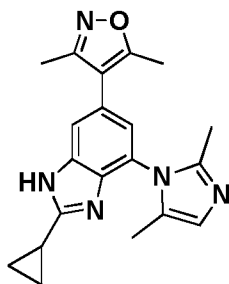
4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1051)



- 5 $C_{19}H_{20}N_6O$. 349,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 10,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (m, 4H).

Exemplul 52

4-(2-Ciclopropil-4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1052)

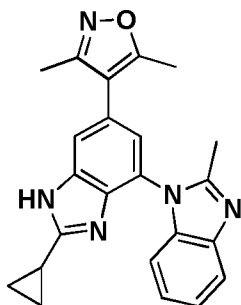


10

- $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Exemplul 53

4-(2'-Ciclopropil-2-metil-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1053)

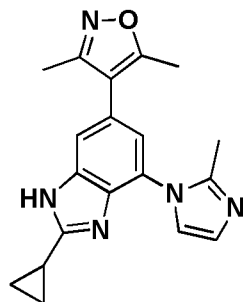


15

- $C_{23}H_{21}N_5O$. 384,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Exemplul 54

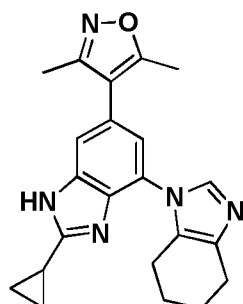
4-(2-Ciclopropil-4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1054)



5 $C_{19}H_{19}N_5O$. 334,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 4H).

Exemplul 55

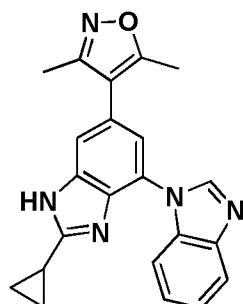
4-(2'-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1055)



10 $C_{22}H_{23}N_5O$. 374,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Exemplul 56

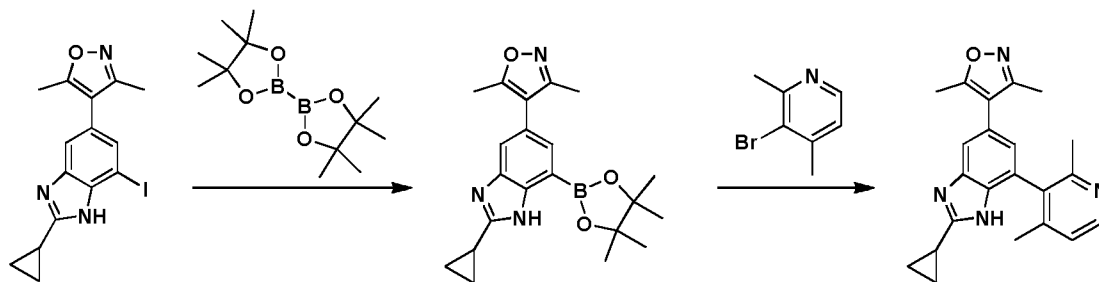
4-(2'-Ciclopropil-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1056)



15 $C_{22}H_{19}N_5O$. 370,1 (M+1). 1H RMN (DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

Exemplul 57

4-(2-Ciclopropil-7-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1057)



Intr-un flacon pentru procesul Smith de 10 mL prevăzut cu o baghetă de agitare s-a adăugat 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (758 mg, 2 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), bis(pinacolato)dibor (2,54 g, 10 mmol),

5 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalađiu(II) (146 mg, 0,2 mmol) și acetat de potasiu (1,96 g, 20 mmol). 1,4-dioxan s-a adăugat apoi, și vasul de reacție s-a închis cu un dop de cauciuc, s-a evacuat și s-a reumplut cu N₂ de trei ori. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi timp de 18 ore la 100°C, apoi timp de 6 ore la 110°C. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu acetat de etil (100 mL), s-a filtrat, s-a spălat cu apă (100 mL) urmată de soluție de săruri (50 mL) și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Acest amestec s-a concentrat apoi până la uscare pentru a obține

10 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul. C₁₅H₁₇BN₃O₃. 298,1 ((M-Pinacol)+1).

4-(2-Ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol brut (280 mg de amestec brut, ~ 0,2 mmol) din etapa anterioară s-a adăugat într-un

15 flacon pentru procesul Smith de 0,5 până la 2 mL echipat cu o baghetă de agitare. În vasul de reacție s-a adăugat 3-bromo-2,4-dimetilpiridină (112 mg, 0,6 mmol), carbonat de potasiu (276 mg, 2 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (13,6 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxan (0,8 mL) și apă (0,2 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit într-un reactor cu microunde timp de 45 de minute la 135°C, apoi stratul organic s-a îndepărtat printr-o seringă, s-a filtrat și s-a injectat direct pe cromatografie

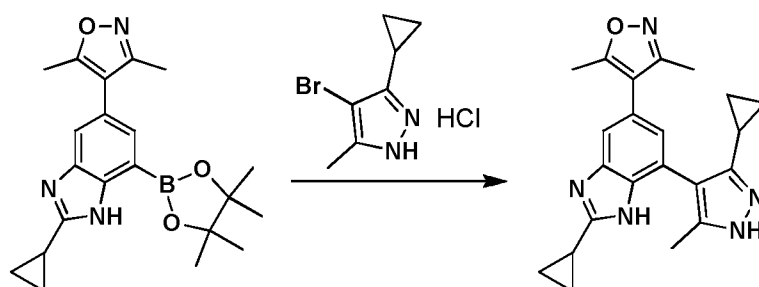
20 lichidă cu performanță înaltă preparativă cu fază inversă (coloană Phenomenex Gemini C18, 5% până la 50% gradient acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul (34 mg) sub formă de sare TFA.

C₂₂H₂₂N₄O. 359,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H).

25

Exemplul 58

4-(2-Ciclopropil-7-(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1058)



30

4-(2-Ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol brut (729 mg de amestec brut, ~ 0,5 mmol) (Exemplul 57) s-a adăugat într-un flacon pentru procesul Smith de 2 până la 5 mL echipat cu o baghetă de agitare. În vasul de reacție s-a adăugat hidroclorură de 4-bromo-3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol (355,5 mg, 1,5 mmol), carbonat de potasiu (690 mg, 5 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (34 mg, 0,05 mmol),

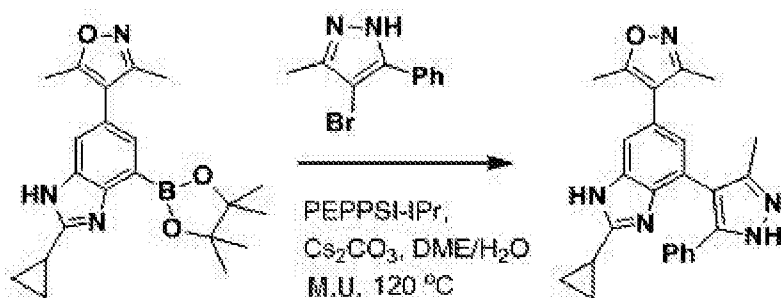
35 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,5 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit într-un reactor cu microunde timp de 1 oră la 135°C, apoi stratul organic s-a îndepărtat printr-o seringă, s-a filtrat și s-a injectat direct pe cromatografie lichidă cu înaltă performanță preparativă cu fază inversă (coloană Phenomenex Gemini C18, 5% până la 50% gradient acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a se

obține 4-(2-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol sub formă de sare TFA.

$C_{22}H_{23}N_5O$. 374,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,53-2,39 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87-1,70 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,02-0,73 (m, 4H).

Exemplul 59

4-(2-Ciclopropil-4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1059)

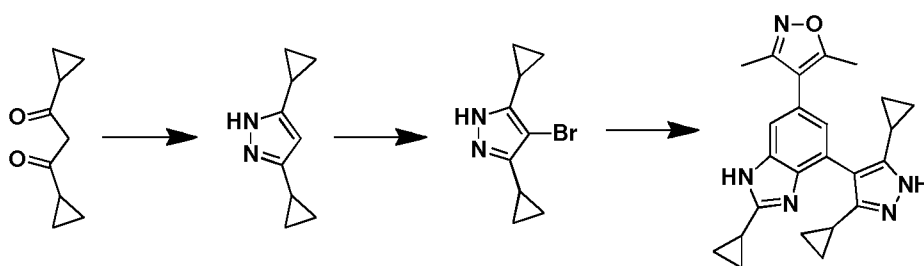


4-(2-Ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol brut (74 mg, 0,05 mmol) (Exemplul 57) și 4-bromo-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (36 mg, 0,15 mmol) s-a adăugat la un amestec de solvent de 1,2-dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPPSI-IPr (4 mg, 0,005 mmol) și CS_2CO_3 (72 mg, 0,2 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 120°C timp de 30 de minute în reactor cu microunde. Amestecul de reacție s-a evaporat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$C_{25}H_{23}N_5O$. 410,3 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,51-1,48 (m, 2H), 3,34 (s, 2H).

Exemplul 60

4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1060)



25 Etapa 1

1,3-Diciclopropilpropan-1,3-dionă (1,1 g, 7,23 mmol) s-a agitat la 0°C în EtOH (25 mL) și hidrazină (0,232g, 7,23 mmol) s-a adăugat încet. După agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, volatilele s-au eliminat, reziduul s-a preluat în EtOAc și stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (acetat de etil/hexan 0-100%) a condus la obținerea 3,5-diciclopropil-1H-pirazolului.

30 Etapa 2

3,5-Diciclopropil-1H-pirazol (1,0 g, 6,79 mmol) s-a dizolvat în acid acetic (10 mL) și a intrat în reacție cu NBS (1,209 g, 6,79 mmol). După agitare timp de 1 oră, volatilele s-au îndepărtat, reziduul s-a preluat în EtOAc și stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (hexan Acetat de etil 0-100%) a condus la obținerea 4-bromo-3,5-diciclopropil-1H-pirazolului.

Etapa 3

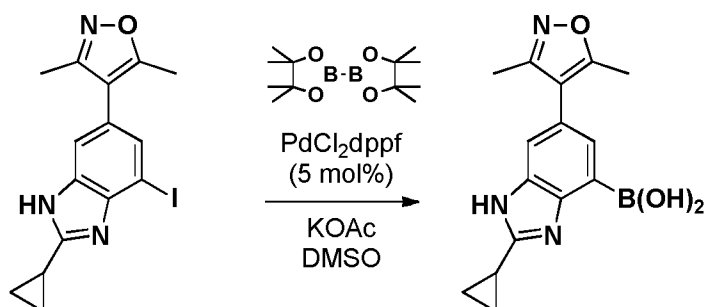
4-Bromo-3,5-diciclopropil-1H-pirazol a intrat în reacție în condiții standard Suzuki cu 4-(2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilizoxazol (a se vedea Exemplul 59) pentru a se obține 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

$C_{24}H_{25}N_5O$. 400,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 8H), 0,74 (m, 6H).

Exemplul 61

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)chinolin-2(1H)-onă (1020-1061)

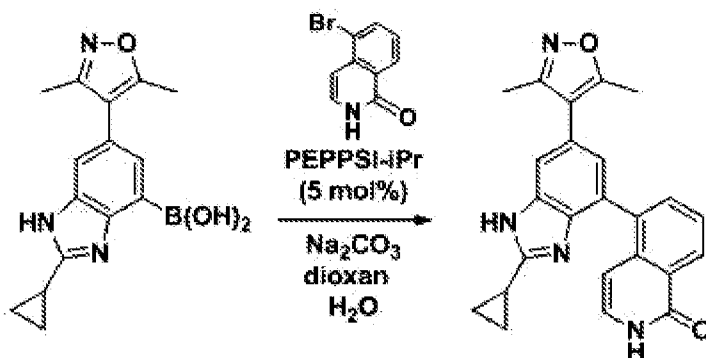
Etapa 1: Obținerea acidului 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilboric



4-(2-Ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (300,0 mg, 0,791 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4) s-a tratat cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (301,3 mg, 1,1865 mmol, 1,5 echiv.), KOAc (232,9 mg, 2,373 mmol, 3,0 echiv.) în prezența PdCl₂dppf (28,9 mg, 0,03955 mmol, 0,05 echiv.) în DMSO (5 mL) la 170°C timp de 30 min. într-o baie de ulei. La amestecul de reacție s-au adăugat apă (30 mL) și EtOAc (70 mL). Produsul rezultat s-a filtrat prin Celită (3 g) și apoi stratul organic s-a separat de filtrat. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (5-95% acetonitril: apă cu 0,05% acid trifluoroacetic, pe o coloană Phenomenex Luna C18) pentru a se obține 2-acidul ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilboric.

$C_{15}H_{16}BN_3O_3$: SM. m/z 297,9 (M+1).

Etapa 2: Obținerea 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)izochinolin-1(2H)-onei



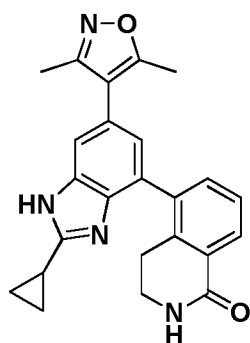
Acid 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilboric (47,1 mg, 0,1585 mmol) s-a tratat cu 5-bromochinolin-2(1H)-onă (106,5 mg, 0,4755 mmol, 3,0 echiv.), 2M-Na₂CO₃ (ap.) (1 mL) în prezența PEPPSI-IPr (5,3 mg, 0,007925 mmol, 0,05 echiv.) în 1,4-dioxan (3 mL) la 150°C timp de 10 min în reactor cu microunde. La amestecul de reacție s-au adăugat apă (30 mL) și EtOAc (70 mL). Produsul rezultat s-a filtrat prin Celită (3 g) și apoi stratul organic s-a separat de filtrat. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe

Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin CLPI preparativă (5-95% acetonitril: apă cu 0,05% acid trifluoroacetic, pe o coloană Phenomenex Luna C18) și o cromatografie pe silicagel (MeOH:CH₂Cl₂ = 3:97 ~ 10:90) pentru a se obține 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)izochinolin-1(2H)-ona.

C₂₄H₂₀N₄O₂. SM. m/z 396,9 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,3, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 4H).

Exemplul 62

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (1020-1062)

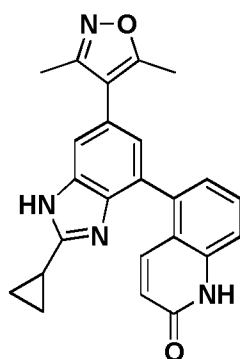


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară cu cea din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă.

C₂₄H₂₂N₄O₂. SM. 399,2 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,07 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,41 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,96-2,64 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,07 (cvintet, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,20-1,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

Exemplul 63

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)chinolin-2(1H)-onă (1020-1063)

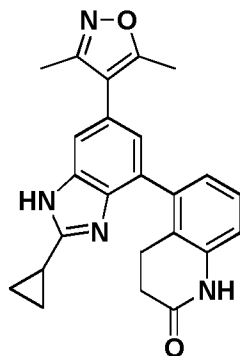


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)chinolin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromochinolin-2(1H)-onă.

C₂₄H₂₀N₄O₂. SM. 397,1 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

Exemplul 64

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-onă (1020-1064)

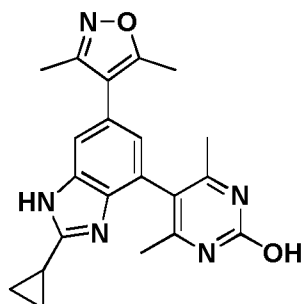


- 5 5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară cu cea din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-onă.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$. SM. 399,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,41 (br s, 1H), 7,29 (br t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 2,91-2,60 (m, 2H), 2,55-2,45 (br m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 4H).

10 **Exemplul 65**

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-ol (1020-1065)

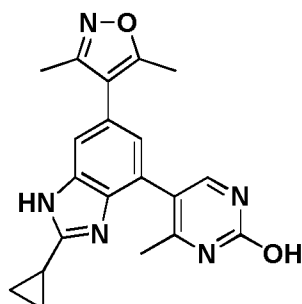


- 15 5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-olul a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-ol.

$C_{21}H_{21}N_5O_2$. SM. 376,1 (M+1). 1H RMN (CD_3CN) δ 7,81 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 6H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

20 **Exemplul 66**

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpirimidin-2-ol (1020-1066)

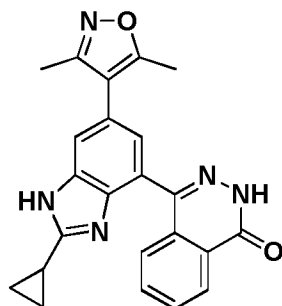


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpirimidin-2-olul a fost sintetizat într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ol.

5 $C_{20}H_{19}N_5O_2$. SM. 362,1 (M+1). 1H RMN (CD_3CN) δ 8,29 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,49 (quin, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H).

Exemplul 67

4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-ftalazin-1(2H)-onă (1020-1067)



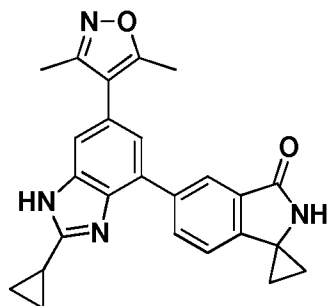
10

4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 4-bromoftalazin-1(2H)-onă.

15 $C_{23}H_{19}N_5O_2$. SM. 398,1 (M+1). 1H RMN ($MeOH-d_4$) δ 8,51 (dd, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (td, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 2H), 7,92 (td, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, 1,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H).

Exemplul 68

20 5'-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)spiro[ciclopropan-1,1'-izoindolin]-3'-onă (1020-1068)



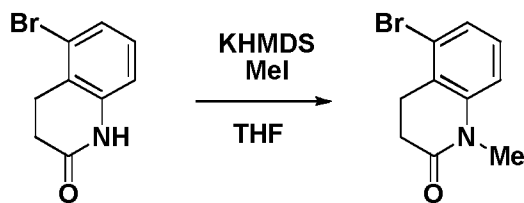
25 5'-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)spiro[ciclopropan-1,1'-izoindolin]-3'-ona a fost sintetizată într-o manieră similară cu cea din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând trifluorometansulfonat de 3'-oxospiro[ciclopropan-1,1'-izoindolin]-5'-il.

$C_{25}H_{22}N_4O_2$. SM. 411,1 (M+1). 1H RMN ($MeOH-d_4$) δ 8,05 (br s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08-2,16 (s, 1H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 4H).

Exemplul 69

30 5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-onă (1020-1069)

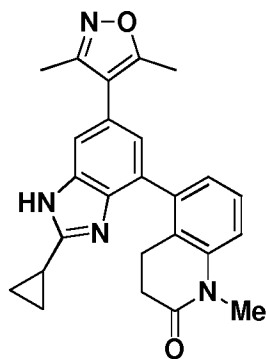
Etapa 1



5-bromo-3,4-dihydrochinolin-2 (1H)-onă (300,0 mg, 1,327 mmol) s-a tratat cu KHMDS (1,33 mL, 1,327 mmol, 1,0 echiv., soluție 1M în THF) în THF (3 mL) într-o atmosferă de azot la -78°C timp de 30 min. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție de MeI (367,7 mg, 2,654 mmol echiv., 2,0.) în THF (1 mL) la aceeași temperatură. Apoi amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 45 min. La amestecul de reacție s-a adăugat apă (30 mL). Produsul rezultat s-a extras cu CH₂Cl₂ (30 mL x 3). Stratul organic obținut s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține un produs brut. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (MeOH:CH₂Cl₂ = 0:100 ~ 1:99) pentru a se obține 5-bromo-1-metil-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-ona.

C₁₀H₁₀BrNO: MS. m/z 240,0 (M-1), 242,0 (M+1).

Etapă 2: Obținerea 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-onei



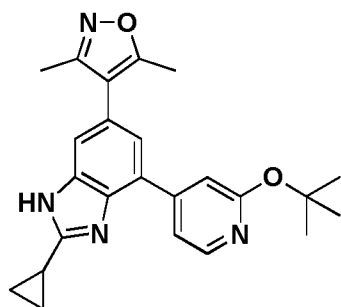
15

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară cu cea din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 4-bromo-2-terț-butoxipiridină.

C₂₅H₂₄N₄O₂. SM. m/z 413,2 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,55 (br t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H).

Exemplul 70

4-(4-(2-terț-Butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1070)



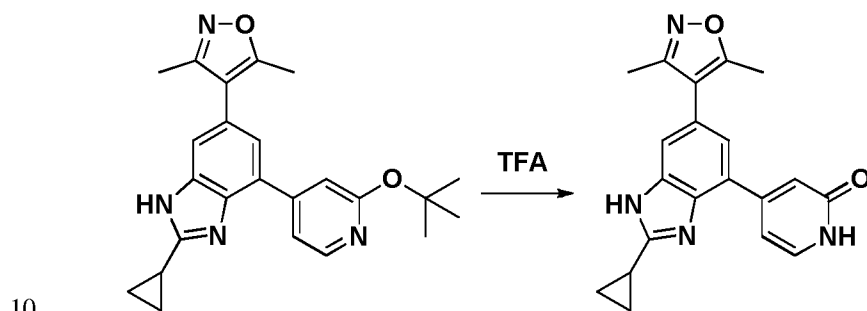
25

4-(4-(2-*terț*-Butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 4-bromo-2-*terț*-butoxipiridină.

5 $C_{24}H_{26}N_4O_2$. SM. 403,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,21 (br s, 1H), 7,50-7,30 (br m, 2H), 7,30-7,10 (br m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (cvintet, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H).

Exemplul 71

4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) piridin-2-ol (1020-1071)



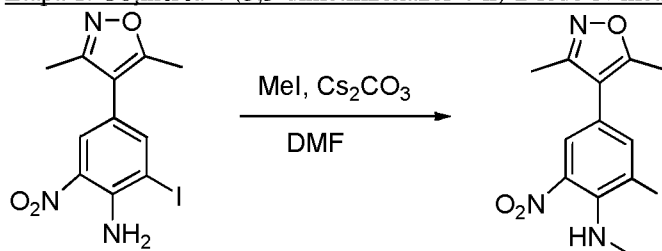
4-(4-(2-*terț*-Butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (10,1 mg, 0,0251 mmol) s-a dizolvat în TFA (2 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a agitat la aceeași temperatură timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-2-olul.

15 $C_{20}H_{18}N_4O_2$. SM. m/z 347,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,67 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 0H), 7,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H).

Exemplul 72

20 N-(4-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamidă (1020-1072)

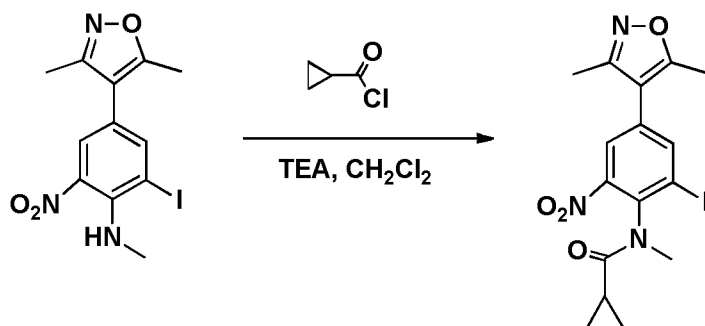
Etapa 1: Obținerea 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-N-metil-6-nitroanilinei



25 Intr-un balon care conține 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilină (1000 mg, 2,78 mmol, 1 echiv.) (a se vedea Exemplul 8, Etapa 2) s-a adăugat DMF (15 mL, 0,2 M) înainte de a se adăuga carbonat de cesiu (1,4 g, 4,17 mmol, 1,5 echiv.) și idometan (260 μ L, 4,17 mmol, 1,5 echiv.). După o oră, amestecul de reacție s-a stins cu apă și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a realizat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a obține 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-N-metil-6-nitroanilina.

30 CLSM ($m/z + 1$) 373,85. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

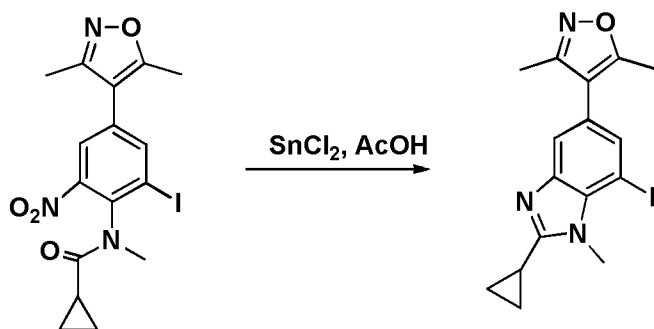
Etapa 2: Obținerea N-(4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamidei



Intr-un balon care conține 4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-N-metil-6-nitroanilină (300 mg, 0,8 mmol, 1 echiv.) a-a adăugat diclorură de metilen (8 mL, 0,1M) și TEA (335 μL, 2,42 mmol, 3 echiv.). La 0°C, clorură de ciclopropancarbonil (110 μL, 1,21mmol, 1,5 echiv.) s-a adăugat. După o oră, reacția s-a completat. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Produsul s-a purificat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a obține N-(4-(3,5-

CLSM (m/z + 1) 442,06.

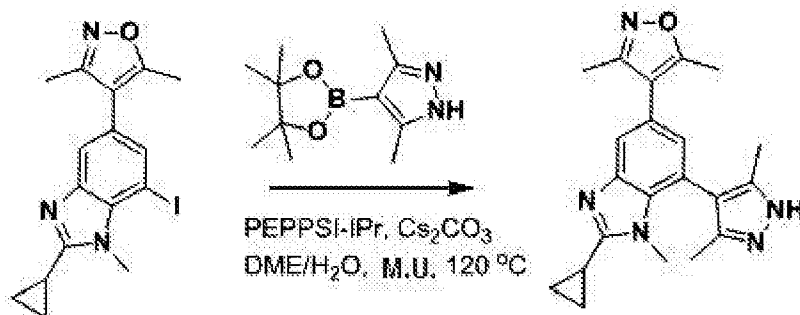
Etapă 3: Obținerea 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolului



Intr-o fiolă cu microunde conținând N-(4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamidă (110 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat AcOH (5 mL, 0,25M) și clorură de staniu (II) (86 mg, 0,45 mmol, 2 echiv.). Amestecul de reacție s-a încălzit timp de 90 min la 120°C. Amestecul de reacție s-a agitat apoi în soluție de NaOH 2N timp de 20 de minute înainte de a fi împărțit între apa și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Produsul s-a purificat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

CLSM (m/z + 1) 394,05.

Etapă 4: Obținerea 4-(2-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolului



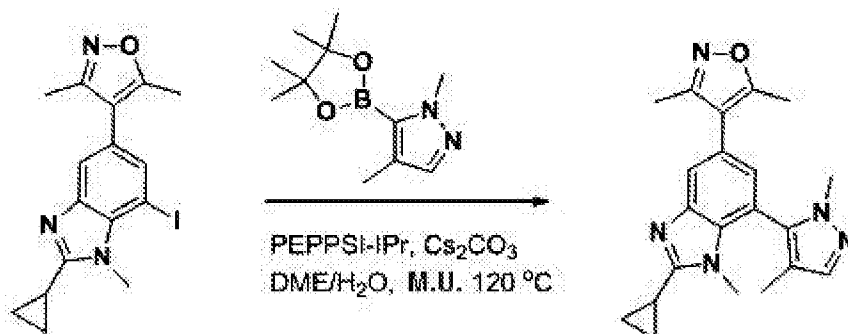
Intr-o fiolă cu microunde conținând 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (4 mg, 0,01 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6 mg, 0,025 mmol, 2,5 echiv.), CS₂CO₃ (13 mg, 0,04 mmol, 4 echiv.) și catalizator PEPPSI™-IPr (0,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în DME-H₂O

(20 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 120°C. După 1 oră, reacția s-a completat. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și purificarea s-a efectuat apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

- 5 CLSM ($m/z + 1$) 362,22. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H).

Exemplul 73

- 10 4-(2-Ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1073)

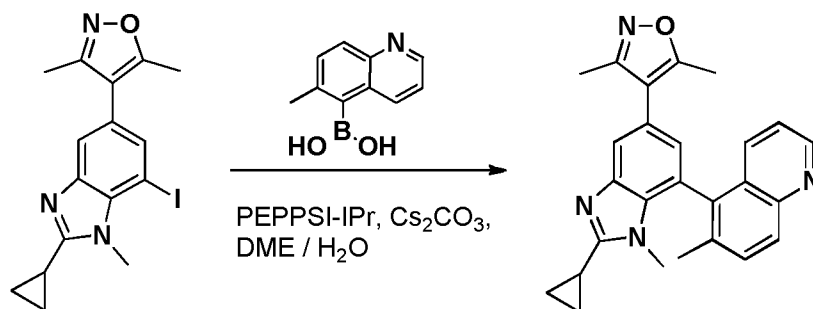


- 15 Intr-o fiolă cu microunde conținând 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (31 mg, 0,14 mmol, 2,5 echiv.), CS_2CO_3 (72 mg, 0,22 mmol, 4 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în DME- H_2O (4 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 120°C. După 1 oră, reacția s-a completat. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și purificarea s-a efectuat apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

- 20 CLSM ($m/z + 1$) 362,24. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,20-1,04 (m, 4H).

Exemplul 74

- 25 4-(2-Ciclopropil-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1074)



- 30 Intr-o fiolă cu microunde conținând 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat acid 3,5-6-metilchinolin-5-ilboric (26 mg, 0,14 mmol, 2,5 echiv.), CS_2CO_3 (72 mg, 0,22 mmol, 4 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în DME- H_2O (4 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 120°C. După 1 oră, reacția s-a completat. Amestecul de reacție s-a concentrat în vid și purificarea s-a efectuat apoi prin CLPÎ cu fază inversă

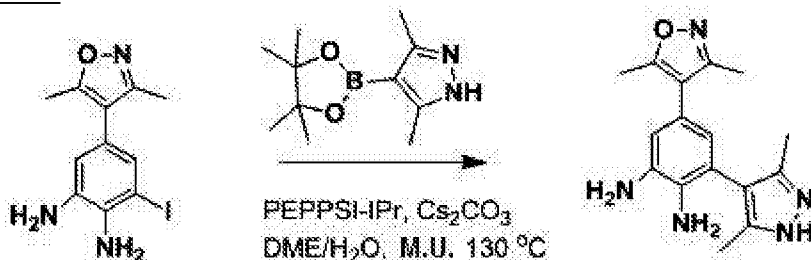
pentru a obține 4-(2-ciclobutil-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

CLSM ($m/z + 1$) 409,52. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 9,3$ Hz, 6H), 1,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 1,07-0,93 (m, 4H).

Exemplul 75

4-(2-Ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1075)

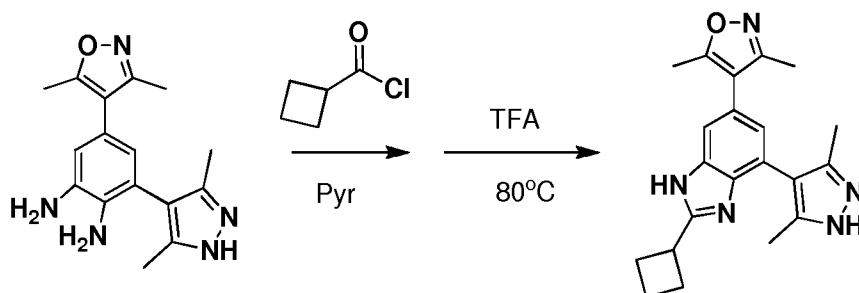
10 Etapă 1: Obținerea 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzen-1,2-diaminei



Acid 3,5-dimetilpirazol-4-boric, ester pinacolic (1,35g, 6,08 mmol) s-a adăugat la o soluție de 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (500 mg, 1,52 mmol) în 1,2-dimetoxietan și apă (8/4 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de cesiu (2,5g, 7,6 mmol) și PEPPSI-IPr (103 mg, 0,15 mmol). Amestecul de reacție s-a plasat în reactor cu microunde și s-a încălzit la 130°C timp de 60 de minute înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a se obține 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diamina.

20 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. 298,4 (M+1).

Etapă 2: Obținerea 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului



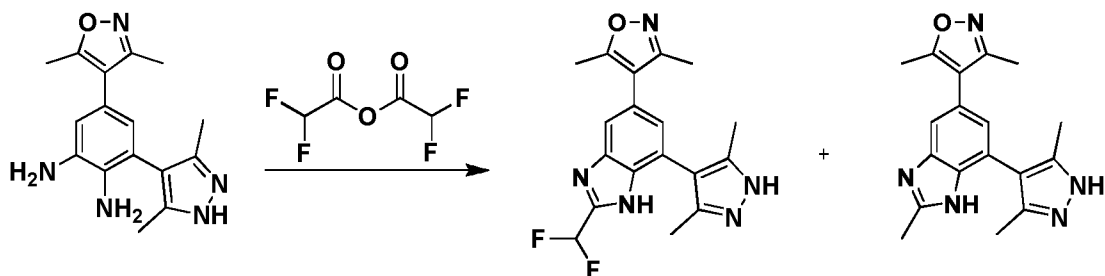
25 3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzen-1,2-diamină (50 mg, 0,17 mmol) s-a dizolvat în piridină (1 mL). La soluție s-a adăugat clorură de ciclobutilcarbonil (20 mg, 0,17 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de evaporarea solventului în vid și s-a adăugat TFA (1 mL) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C peste noapte. Solventul s-a îndepărtat în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a produce 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

30 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. 362,3 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H).

Exemplele 76 și 77

35 4-(2-(Difluorometil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1076); și

4-(7-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-1077)



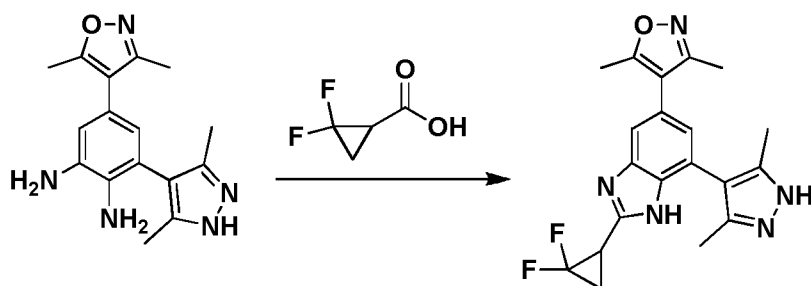
Intr-un balon cu fund rotund agitat s-a adăugat 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diamină (52,5 mg, 0,18 mmol) (vezi Exemplul 75, Etapa 1) și clorură de metilen (1 mL). La această soluție s-a adăugat anhidridă difluoroacetică (25 μ L, 0,198 mmol). Această soluție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de a adăuga 5 mL de TFA. Soluția rezultată s-a refluxat timp de 18 ore, apoi s-a concentrat in vid. Reziduuul s-a preluat apoi în metanol și s-a injectat pe o cromatografie lichidă cu performanță înaltă preparativă cu fază inversă (coloană Phenomenex Gemini C18, 5% până la 50% gradient acetonitril apă cu 0,1% TFA) pentru a se obține două produse:

4-(2-(Difluorometil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol: $C_{18}H_{17}F_2N_5O$. 358,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,05 (td, $J = 53,4, 0,8$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38-2,35 (m, 6H), 2,32 (s, 3H).

4-(7-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol: $C_{18}H_{19}N_5O$. 322,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

Exemplul 78

4-(2-(2,2-Difluorociclopropil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1078)

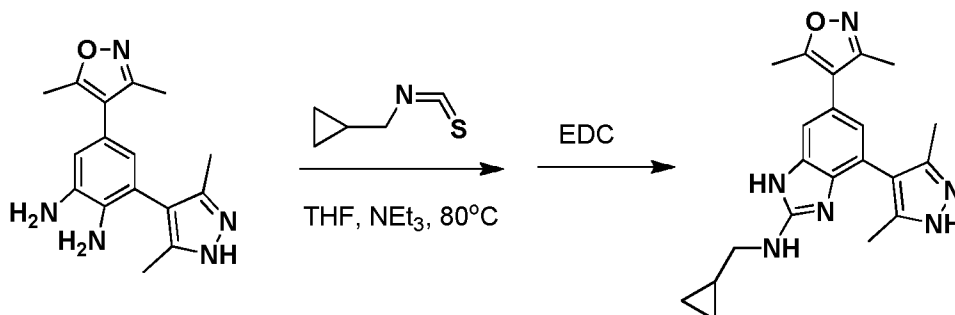


La o soluție agitată de 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzen-1,2-diamină (52,5 mg, 0,18 mmol) (vezi Exemplul 75, Etapa 1) în DMF (1 mL) s-a adăugat acid 2,2-difluorociclopropancarboxilic (24,2 mg, 0,198 mmol), DIPEA (157 μ L, 0,9 mmol) și HATU (150 mg, 0,396 mmol). Această soluție s-a lăsat să se agite 1 oră la temperatura camerei, apoi s-au adăugat 2 mL de TFA și soluția s-a încălzit la 80°C timp de 18 ore. Soluția rezultată s-a concentrat in vid, s-a filtrat și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă preparativă (coloană Phenomenex Gemini C18, 5% până la 50% gradient acetonitril în apă cu 0,1% TFA) pentru a se obține 4-(2-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

$C_{20}H_{19}F_2N_5O$. 384,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Exemplul 79

N-(Ciclopropilmetil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-1079)

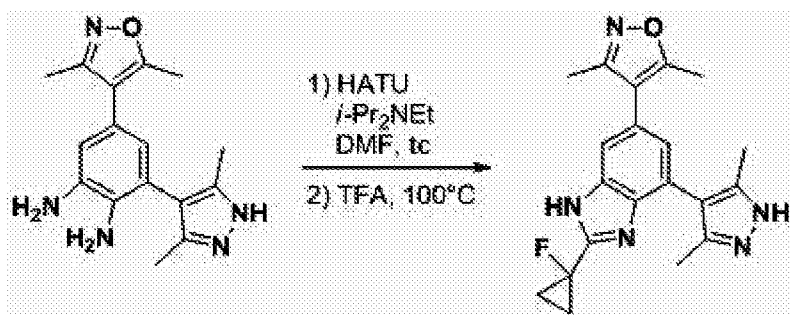


3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzen-1,2-diamină (20 mg, 0,07 mmol) (Exemplul 75, Etapa 1) s-a dizolvat în THF (1 mL). La soluție s-a adăugat izotiocianat de ciclopropilmetil (9 mg, 0,08 mmol) și trietilamină (93 pL). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 3 ore înainte de a adăuga hidrociorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimidă (30 mg, 0,16 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține N-(ciclopropilmetil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.

C₂₁H₂₄N₆O. 377,3 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (s, 3H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 2H).

Exemplul 80

4-(4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-(1-fluorociclopropil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1080)

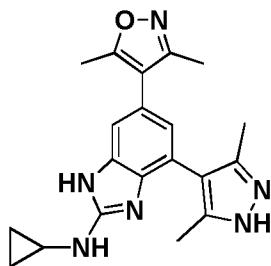


3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzen-1,2-diamină (20,0 mg, 0,0673 mmol) (vezi Exemplul 75, Etapa 1) s-a tratat cu acid 1-fluorociclopropancarboxilic (7,0 mg, 0,0673 mmol, 1,0 echiv.), HATU (30,7 mg, 0,0808 mmol, 1,2 echiv.) și *i*-Pr₂NEt (0,3 mL) în DMF (1 mL) la temperatura camerei, timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat TFA (3 mL) și amestecul s-a încălzit la 100°C timp de 15 min. După îndepărtarea TFA sub o presiune redusă, amestecul de reacție s-a stins cu soluție salină (30 mL). Apoi s-a extras cu EtOAc (30 mL x 3). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (EtOAc:MeOH = 100:0 până la 90:10).

C₂₀H₂₁FN₅O. 366,2 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 7,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H).

Exemplul 81

N-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-1081)

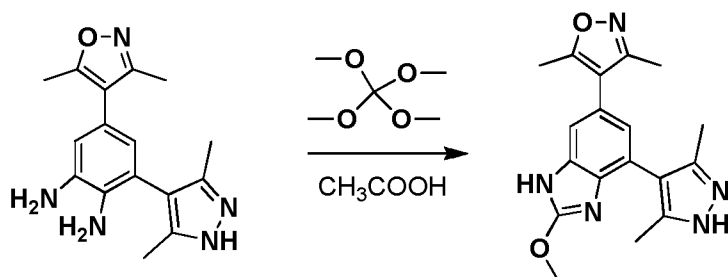


N-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina a fost obținută într-un mod similar cu cea din Exemplul 79, substituind izotiocianatociclopropanul cu izotiocianat de ciclopropilmetil.

- 5 $C_{20}H_{22}N_6O$. 363,1 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H).

Exemplul 82

- 10 4-(4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1082)

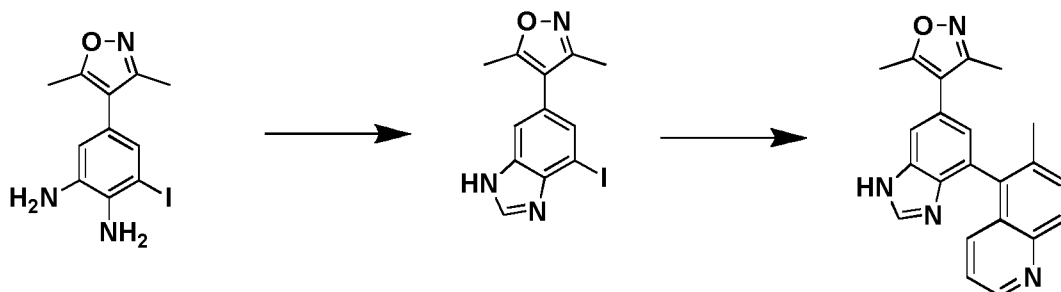


- 15 3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diamină (60 mg, 0,2 mmol) s-a dizolvat în acid acetic (2 mL). La soluție s-a adăugat ortocarbonat de tetrametil (55 mg, 0,4 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore înainte de evaporarea solventului în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a produce 4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul (8 mg, 12%).

$C_{18}H_{19}N_5O_2$. 338,3 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

- 20 **Exemplul 83**

3,5-Dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol (1020-1083)



Etapa 1

- 25 5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (1,39 g) s-a dizolvat în acid formic și s-a încălzit la reflux timp de 15 min. Substanțele volatile s-au îndepărtat, reziduul s-a preluat în EtOAc și stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (hexan acetat de etil 0-100%) a condus la obținerea 4-(4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului.

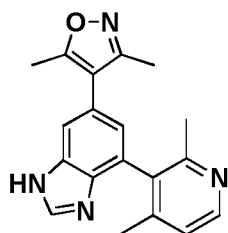
Etapa 2

4-(4-Iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (0,1 g, 0,3 mmol) a intrat în reacție cu acid (6-metilchinolin-5-il)boric (0,275g, 1,47 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (0,02g, 0,03 mmol) și CS₂CO₃ (0,3 g, 0,9 mmol) în dioxan/apă (4/2 mL, degazat cu argon) la 130°C timp de 30 de minute într-un reactor cu microunde. Stratul apos s-a eliminat, volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (5-100%, H₂O-MeCN, 0,1% HCl) pentru a se obține, 5-

dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazolul.
C₂₂H₁₈N₄O. 355,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 6H).

Exemplul 84

4-(4-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1084)

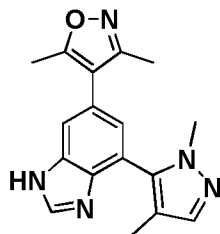


Compusul (1020-1084) a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 83, Etapa 2, utilizând acid (2,4-dimetilpiridin-3-il)boric.

C₁₉H₁₈N₄O. 319,2.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 6H).

Exemplul 85

4-(4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1085)

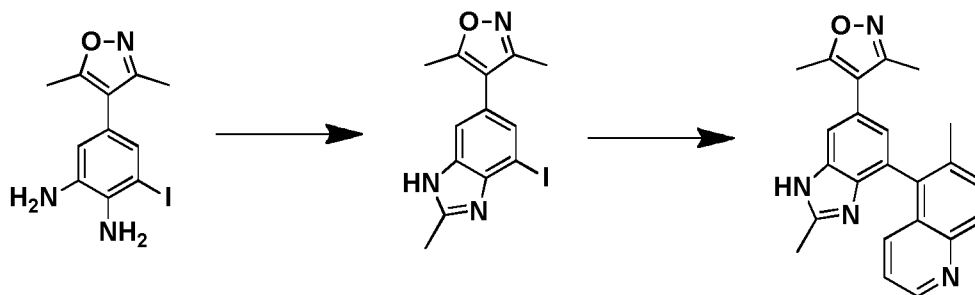


Compusul (1020-1085) a fost sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 83, Etapa 2, utilizând acid (1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)boric, ester pinacolic.

C₁₇H₁₇N₅O. 308,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Exemplul 86

3,5-Dimetil-4-(2-metil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol (1020-1086)

**Etapa 1**

4-(4-Iodo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1,43g, >95%) a fost obținut prin utilizarea acidului Acetic din Exemplul 83, Etapa 1 și refluxarea timp de 12 ore.

5

Etapa 2

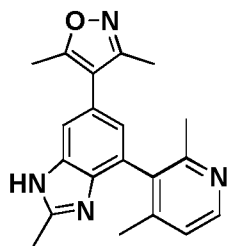
Produsul din Etapa 1 s-a utilizat în aceeași procedură ca în Exemplul 83, Etapa 2 pentru a produce 3,5-dimetil-4-(2-metil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol.

$C_{23}H_{20}N_4O$. 368,8. (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

10

Exemplul 87

4-(4-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1087)



15

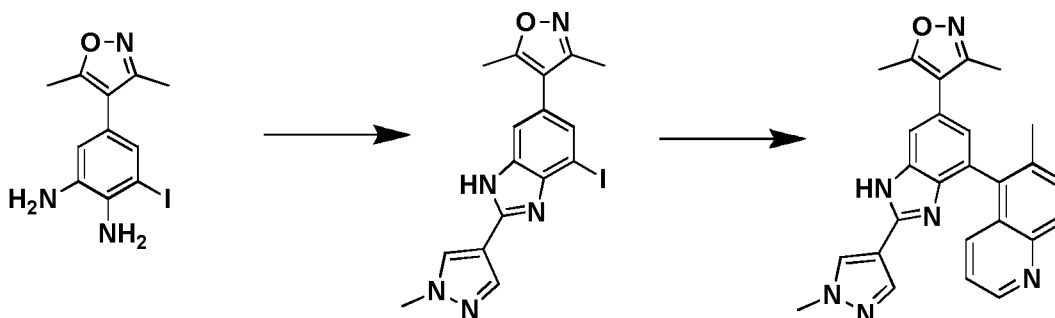
Compusul (1020-1087) a fost obținut urmând Exemplul 86, Etapa 1, pentru a obține compusul intermediar și utilizând acest compus într-o manieră similară celei din Exemplul 84 pentru a obține produsul final.

$C_{20}H_{20}N_4O$. 332,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 9,10 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,74 (s, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

20

Exemplul 88

3,5-Dimetil-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol (1020-1088)



25

Etapa 1

5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (0,1 g, 0,336 mmol)) s-a dizolvat în acid acetic (4 mL) și s-a agitat la temperatura camerei cu clorură de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonil (0,048 g, 0,336 mmol) timp de 24 ore. Volatilele s-au eliminat și reziduul s-a purificat prin CLPI preparativă (5-100%, H₂O-MeCN, 0,1% HCl) pentru a obține 4-(4-iodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

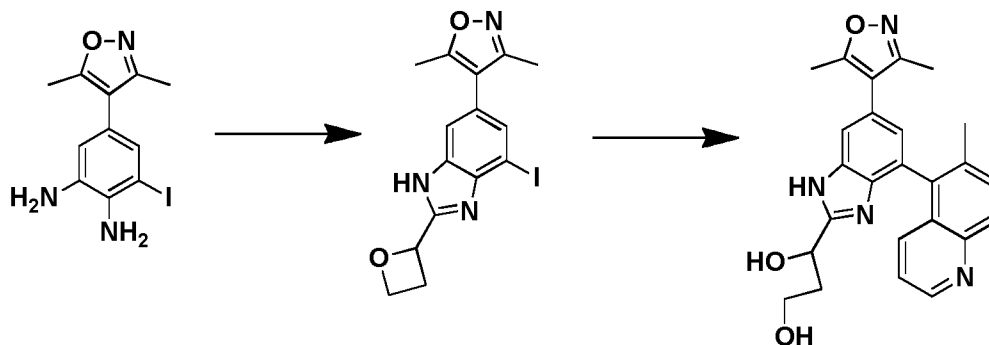
Etapa 2

Compusul (1020-1088) a fost obținut prin utilizarea produsului din Etapa 1 și acidului (6-metilchinolin-5-il)boric într-un mod similar celui din Exemplul 83, Etapa 2.

10 C₂₆H₂₂N₆O. 435,21 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,47 (s, 17H), 2,47 (s, *J* = 12,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Exemplul 89

15 1-(6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-1,3-diol (1,020-89)

Etapa 1

20 Acid 2-oxetan-carboxilic (0,77g, 2,36 mmol) și CDI (0,858g, 3,45 mmol) s-au dizolvat în MeCN (4 mL) și s-au agitat timp de 30 de minute la temperatura camerei. 5-(4-il-3,5-Dimetilizoxazol)-3-iodobenzen-1,2-diamină (0,77 g, 2,36 mmol) în MeCN (4 mL) s-a adăugat la soluția agitată timp de 4 zile la temperatura camerei și 1 zi la 70°C. Volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (5-100%, H₂O-MeCN, 0,1% HCl) pentru a produce 4-(4-iodo-2-(oxetan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

Etapa 2

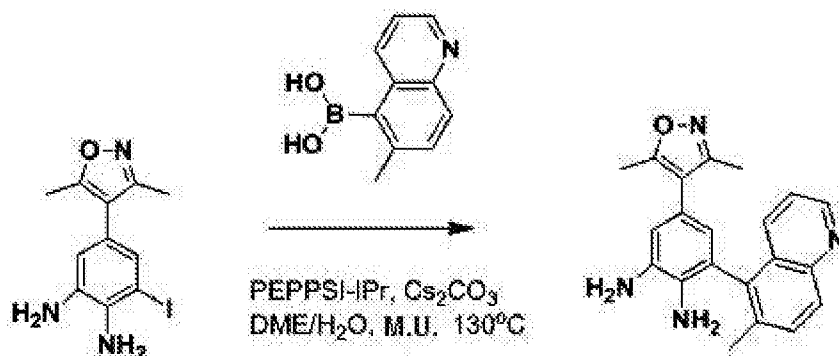
25 Metoda descrisă în Exemplul 83, Etapa 2, utilizând produsul din Etapa 1 și acid (6-metilchinolin-5-il)boric a fost utilizată pentru a obține compusul (1020-1089).

30 C₂₅H₂₄N₄O₃. 429,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,23 (s, 3H).

Exemplul 90

5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-(6-metilchinolin-5-il) benzen-1,2-diamină (1020-1090)

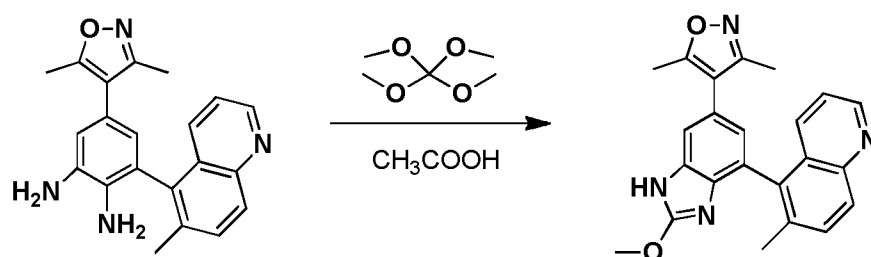
Etapa 1: Obținerea 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-(6-metilchinolin-5-il) benzen-1,2-diaminei



Acid (6-metil-5-chinolinil)boric (0,91 g, 4,8 mmol) s-a adăugat la o soluție de 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (1g, 3 mmol) în 1,2-dimetoxietan și apă (10/5 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de cesiu (2,9 g, 9 mmol) și PEPPSI-IPr (200 mg, 0,3 mmol). Amestecul de reacție s-a plasat în reactor cu microunde și încălzit la 130°C timp de 120 de minute înainte de evaporarea solventului in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-(6-metilchinolin-5-il)benzen-1,2-diamina.

C₂₁H₂₀N₄O. 345,18 (M+1).

Etape 2: Obținerea 4-(2-metoxi-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului

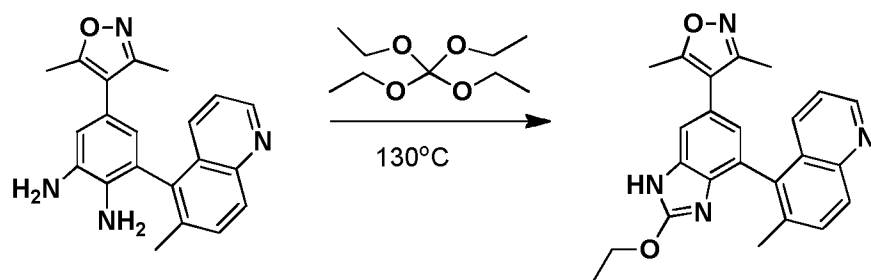


5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-(6-metilchinolin-5-il) benzen-1,2-diamină (60 mg) s-a dizolvat în acid acetic (1 mL) și la soluție s-a adăugat ortocarbonat de tetrametil (1 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a produce 4-(2-metoxi-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

C₂₃H₂₀N₄O₂. 385,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Exemplul 91

4-(2-Etoxi-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1091)



5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-(6-metilchinolin-5-il)benzen-1,2-diamină (100 mg) s-a adăugat la ortocarbonat de tetraetil (1,2 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la 130°C peste noapte. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100%

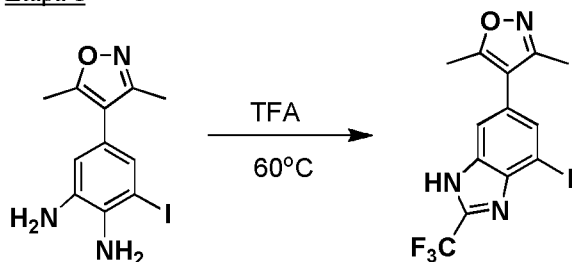
CH₃CN/H₂O) pentru a produce 4-(2-etoxi-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

C₂₄H₂₂N₄O₂. 399,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (bs, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Exemplul 92

3,5-Dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol (1020-1092)

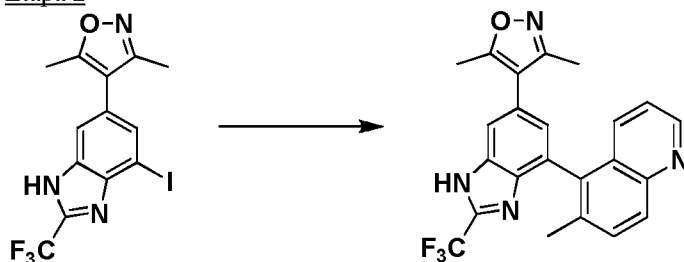
Etapa 1



5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (500 mg) s-a dizolvat în TFA (5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la 60°C peste noapte înainte de evaporarea solventului. Reziduul s-a utilizat ca material brut 4-(4-iodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

C₁₃H₉F₃IN₃O. 408,1 (M+1).

Etapa 2



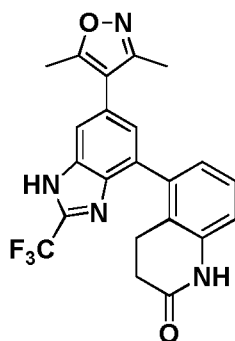
Acid (6-metil-5-chinolinil)boric (90 mg, 0,48 mmol) s-a adăugat la o soluție de 4-(4-iodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (50 mg, 0,12 mmol) în 1,2-dimetoxietan și apă (2/1 mL). La amestec s-a adăugat carbonat de cesiu (196 mg, 0,6 mmol) și PEPPSI-IPr (8 mg, 0,012 mmol). Amestecul de reacție s-a plasat în reactor cu microunde și încălzit la 130°C timp de 120 de minute înainte de evaporarea solventului in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazolul.

C₂₃H₁₇F₃N₄O. 423,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Compușii (1020-1093), (1020-1094) și (1020-1095) s-au obținut într-un mod similar celui din Exemplul 92, substituind acidul boric sau esterboratul disponibil comercial adecvat cu acid (6-metil-5-chinolinil)boric:

Exemplul 93

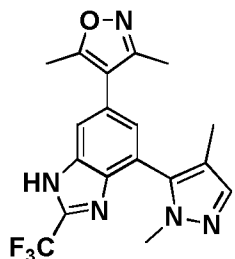
5-(6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidrochinolin-2(1H)-onă (1020-1093)



$C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$, 427,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

5 Exemplul 94

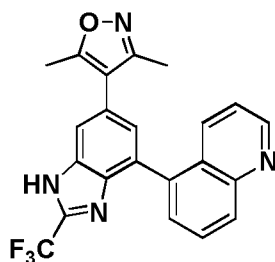
4-(4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1094)



10 $C_{18}H_{16}F_3N_5O$, 376,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Exemplul 95

3,5-Dimetil-4-(4-(chinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol (1020-1095)

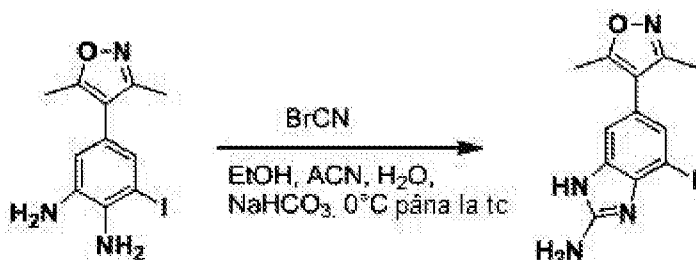


15 $C_{22}H_{15}F_3N_4O$, 409,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Exemplul 96

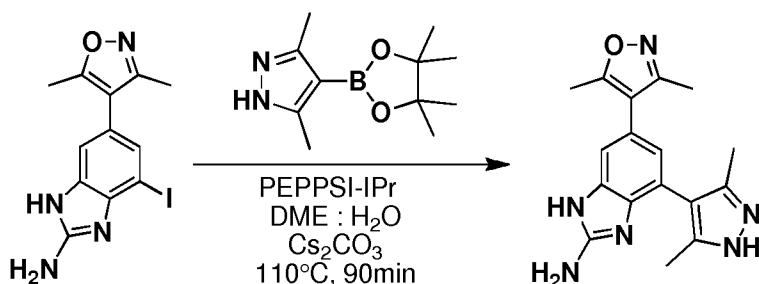
20 4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-1096)

Etapă 1: Obținerea 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-aminei



- 5 5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (1,5 g, 4,6 mmol) s-a dizolvat într-un amestec de etanol (10 mL) și acetonitril (10 mL). La această soluție s-a adăugat apoi apă (10 mL) urmată de bicarbonat de sodiu solid (0,77 g, 9,2 mmol). Amestecul s-a agitat apoi în atmosferă de azot și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga bromură de cianogen (0,97 g, 9,2 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat apoi să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. A doua zi solvenții de reacție s-au îndepărtat și s-a adăugat etanol (100 mL). Suspensia s-a dezintegrat cu ultrasunete, apoi solidele s-au filtrat. Soluția s-a rotit până la uscare, apoi s-a purificat prin cromatografie pe silicagel ($r_f = 0,5$ în 10% metanol în diclormetan) obținând
- 10 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sub forma unui solid brun.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}$. 355,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

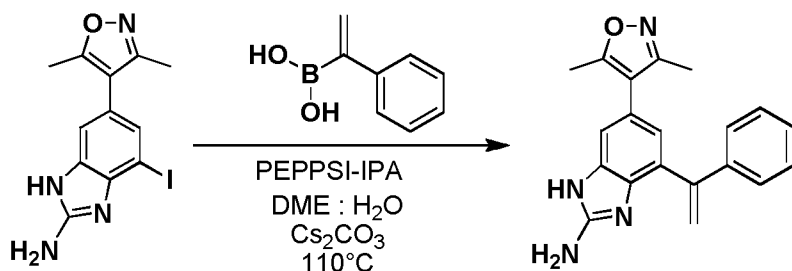
Etapa 2



- 15 O suspensie de 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (150 mg, 0,425 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (170 mg, 0,765 mmol), carbonat de cesiu (415 mg, 1,28 mmol) și PEPPSI-IPrTM (30 mg, 0,043 mmol) în 12 mL de $\text{DME} : \text{H}_2\text{O}$ (2:1) s-a încălzit prin microunde într-un vas etanș la 110°C timp de 90 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a răcit și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu
- 20 soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel ($r_f = 0,5$ în 25% metanol în diclormetan) a produs 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sub forma unui solid alb-murdar.
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$. 323,2 (M+1). ^1H RMN (DMSO) δ 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,09 (br, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

25 Exemplul 97

6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-1097)



- O suspensie de 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (100 mg, 0,265 mmol), acid 1-fenilvinilboric (59 mg, 0,400 mmol), carbonat de cesiu (260 mg, 0,8 mmol) și PEPPSI-IPrTM (18 mg, 0,026 mmol) în 10 mL de $\text{DME} : \text{H}_2\text{O}$ (2:1) s-a încălzit prin microunde

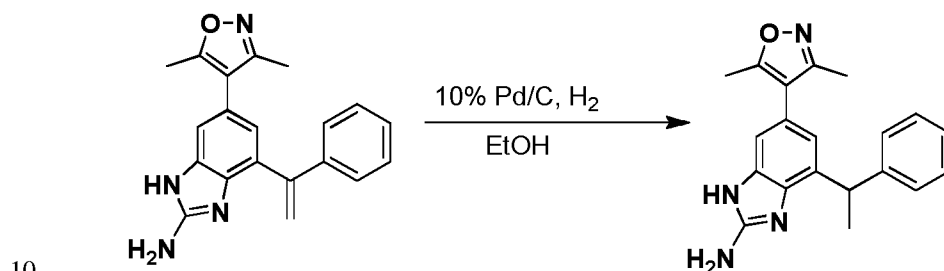
intr-un vas etanș la 110°C timp de 90 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a răcit și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (rf = 0,5 în 20% metanol în diclormetan) a produs

5 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sub forma unui solid alb-murdar.

$C_{20}H_{18}N_4O$. 331,2 (M+1). 1H RMN (MeOD) δ 7,36-7,31 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Exemplul 98

6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-1098)



O suspensie de 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (40 mg, 0,121 mmol) și 10% paladiu pe carbon (10 mg) în 5 mL de etanol s-a purjat cu hidrogen gazos și s-a lăsat să se agite timp de 2 ore. Apoi amestecul de reacție s-a filtrat și solvenții s-au evaporat. Purificarea pe silicagel (rf = 0,5 în 20% metanol în diclormetan) a produs

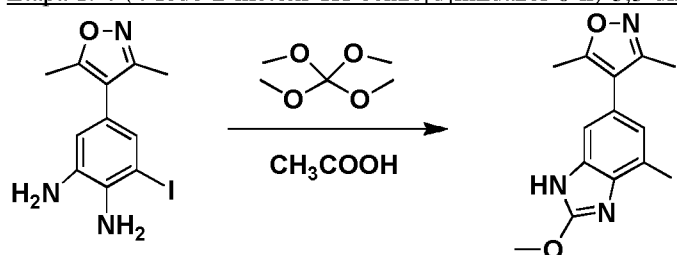
15 4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina sub forma unui solid pal.

$C_{20}H_{20}N_4O$. 333,2 (M+1). 1H RMN (MeOD) δ 7,31-7,23 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,56 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,67 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Exemplul 99

20 4-(4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-1099)

Etapa 1: 4-(4-Iodo-2-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol

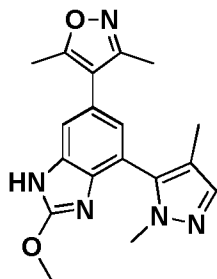


5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (100 mg) s-a dizolvat în acid acetic (2 mL) și la soluție s-a adăugat ortocarbonat de tetrametil (0,08 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (de 0-60% EtOAc/Hexan) pentru a obține 4-(4-iodo-2-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul.

25

$C_{13}H_{12}IN_3O_2$. 370,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

30 Etapa 2



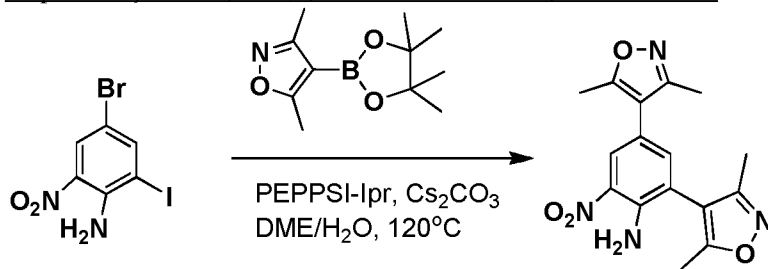
4-(4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul a fost sintetizat prin reacția 4-(4-iodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului cu acid 3,5-dimetilpirazol-4-boric, ester pinacolic, utilizând condiții similare cu cele descrise în Exemplul 75, Etapa 1.

$C_{18}H_{19}N_5O_2$. 338,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,25 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Exemplul 100

N-(Ciclopropilmetil)-4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-100)

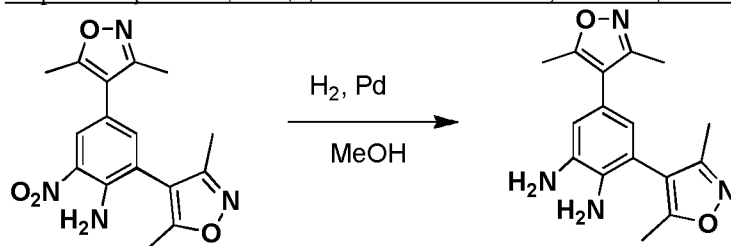
Etapa 1: Obținerea 2,4-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-nitroanilinei



4-Bromo-2-iodo-6-nitroanilină (150mg, 0,44 mmol) și ester pinacolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (390g, 1,75 mmol) s-a adăugat la un amestec de solvent de 1,2 dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPPSI-IPR (30 mg, 0,04 mmol) și CS_2CO_3 (0,86 g, 2,64 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 120°C în reactor cu microunde timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție de săruri (50 mL, de 2 ori). Solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie în coloană combi-flash (produsul a apărut la 25% MeOH/DCM) pentru a se obține 2,4-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-nitroanilina.

$C_{16}H_{16}N_4O_4$. 329,2 (M+1).

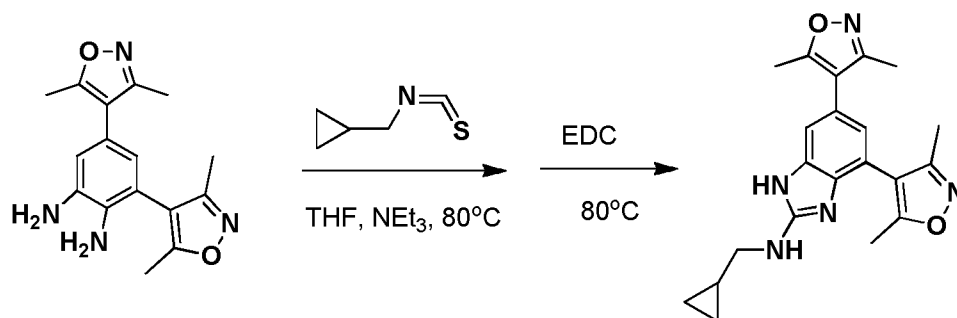
Etapa 2: Obținerea 3,5-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diaminei



2,4-Bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-nitroanilină (0,1 g, 0,3 mmol) s-a adăugat la MeOH (5 mL). La soluție s-a adăugat Pd (10% pe carbon, 100mg). Apoi balonul s-a încărcat cu H_2 . Reacția s-a finalizat peste 2 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat, solventul s-a evaporat. Reziduul s-a purificat apoi prin CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a se obține 3,5-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diamina.

$C_{16}H_{18}N_4O_2$ 299,1 (M+1).

Etapa 3: Obținerea N-(ciclopropilmetil)-4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzol[d]imidazol-2-aminei



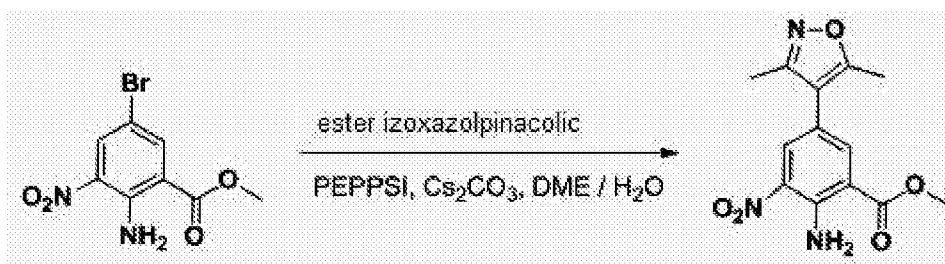
3,5-Bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzen-1,2-diamină (27 mg, 0,07 mmol) s-a dizolvat în THF (1 mL). La soluție s-a adăugat izotiocianat de ciclopropilmetil (12 mg, 0,08 mmol) și trietilamină (130 μ L). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 3 ore înainte de a adăuga hidrociorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (20 mg, 0,08 mmol) și s-a încălzit la 80°C timp de 4 ore. Solventul s-a evaporat apoi în vid și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a se obține compusul (1020-106).

C₂₁H₂₃N₅O₂. 378,2 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H).

Exemplul 101

Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (1020-101)

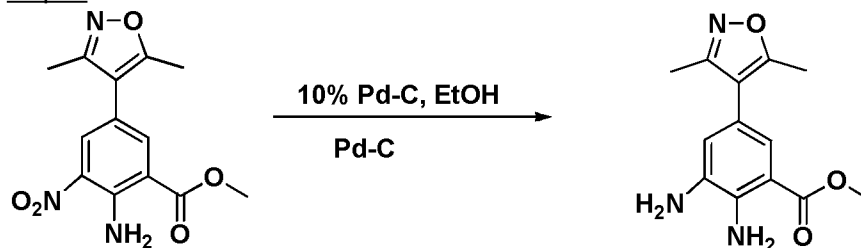
Etapa 1



Intr-un balon care conține metil 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoat (4,0 g, 14,5 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat ester pinolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (4866 mg, 21,8 mmol, 1,5 echiv.), CS₂CO₃ (14,2 g, 43,6 mmol, 3 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (495 mg, 0,72 mmol, 0,05 echiv.) și s-a dizolvat în DME-H₂O (70 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 105°C. După 3 ore, reacția s-a completat. După răcire, amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Solidul rezultat s-a spălat cu EtOAc. Un muștar solid galben a fost obținut ca metil 2-amino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitrobenzoat.

CLSM (m/z + 1) 291,96. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

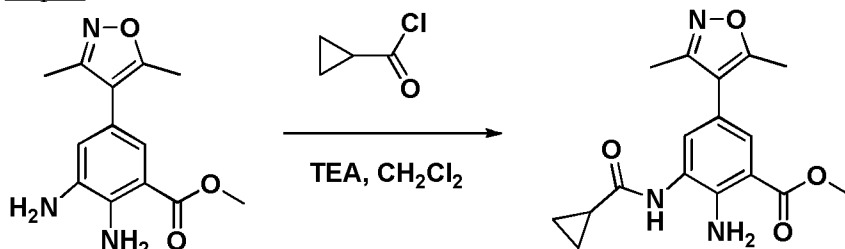
Etapa 2



Intr-un balon care conține metil 2-amino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-nitrobenzoat (1,55 g, 5,32 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 10% Pd-C (600 mg) și EtOH (40 mL) și s-a agitat în atmosferă de hidrogen. După 2 ore, reacția s-a completat. Reacția s-a degazat și amestecul de reacție s-a filtrat și s-a spălat cu metanol. Filtratul s-a concentrat în vid pentru a obține metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat. Acesta s-a utilizat în Etapa 3 fără purificare suplimentară.

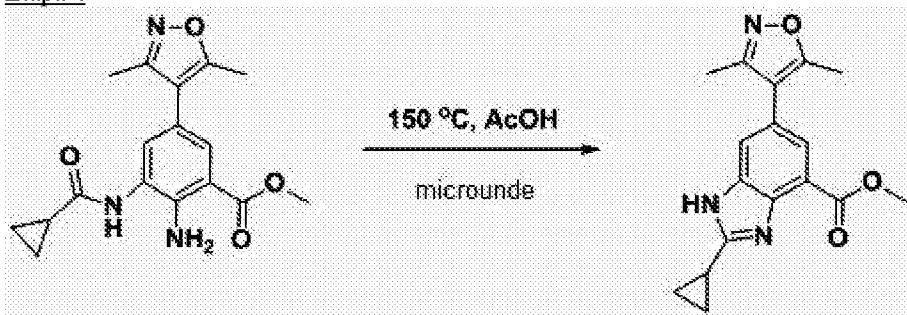
CLSM ($m/z + 1$) 262,03. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Etapa 3



- 5 Intr-un balon care conține metil-2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat (750 mg, 2,9 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (30 mL, 0,1 M) și TEA (1,2 mL, 8,6 mmol, 3 echiv.). La 0°C, clorură de ciclopropancarbonil (315 μL , 3,4 mmol, 1,1 echiv.) s-a adăugat. După o oră, reacția a fost completă. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare și s-a utilizat în reacția următoare ca metil 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat brut.

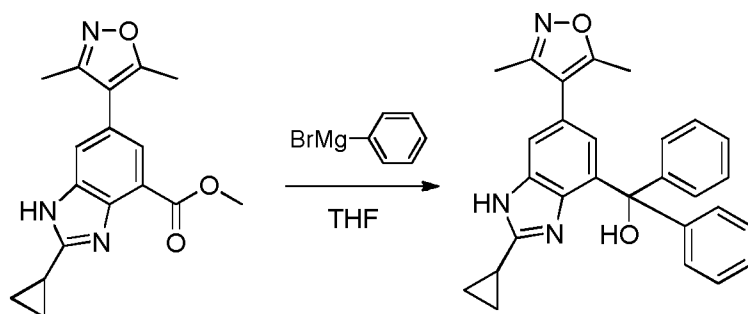
Etapa 4



- 15 Intr-o fiolă cu microunde s-a plasat metil 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzoat, s-a adăugat acid acetic (10 mL) și s-a încălzit în cuptorul cu microunde timp de 150°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (3x), NaHCO_3 saturat și soluție de săruri. După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare și s-a utilizat în reacția următoare brut. Produsul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel cu hexan-EtOAc, obținând o pudră de culoare cafeniu-deschis.
- 20 CLSM ($m/z + 1$) 312,04. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 5H).

Exemplul 102

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



25

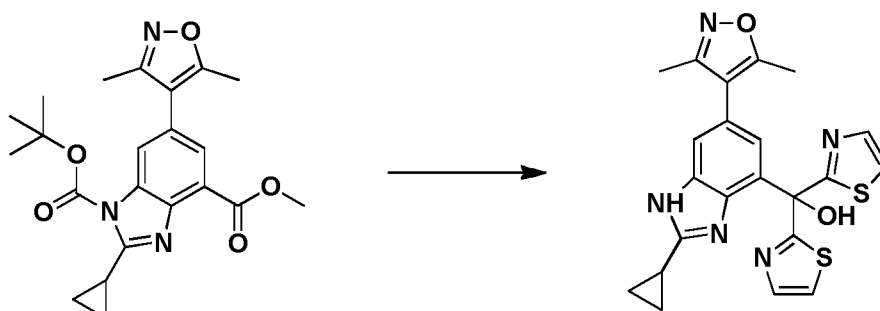
Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (Exemplul 101, Etapa 4) s-a tratat cu FMgBr (soluție de MeTHF2,9 M, Aldrich, 1,24 mL, 3,531 mmol, 11 echiv.) în THF (3 mL) la 0°C până la temperatura camerei, timp de 20 de re. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de săruri (30 mL). Produsul rezultat s-a extras cu EtOAc (30 mL x 3). Stratul

organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (hexan:EtOAc = 1:1).

5 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$. 436,2 (M+1). ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ 7,40-7,24 (m, 12H), 2,60 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14-1,06 (m, 4H).

Exemplul 103

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



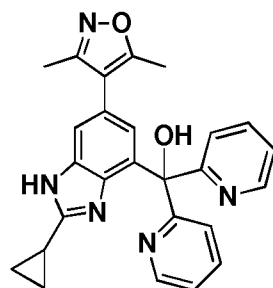
10 Tiazol (62 mg, 0,73 mmol) s-a dizolvat în 5 mL de THF, balonul de reacție s-a amplasat apoi în baie de gheață uscată-acetonă la temperatură scăzută până la -78°C , la soluția limpede s-a adăugat nBuLi (0,29 mL, 2,5 M în hexan). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C timp de 1oră, apoi la amestecul de reacție s-a adăugat 1-terț-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat în 2 mL de THF la -78°C . Temperatura de reacție s-a crescut lent până la temperatura camerei și amestecul s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu 0,1% TFA

15 modificator pentru a se obține 10 mg de produs (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiazol-2-il)metanol.

20 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. 450,0 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).

Exemplul 104

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



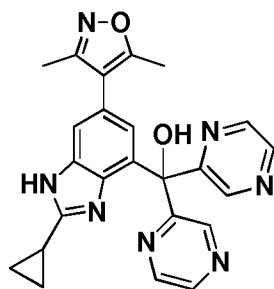
25

Compusul (1020-104) a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 103, utilizând 3-bromopiridină în 2-metilTHF.

30 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 438,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 2H), 7,91 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,66 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,48-1,22 (m, 4H).

Exemplul 105

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



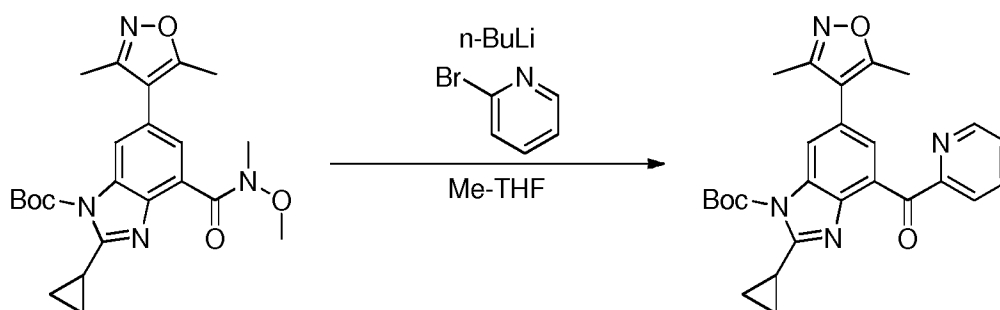
5 Butyllitiu (1,6 M în hexan, 0,61 mL, 1 mmol) s-a adăugat la o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (0,18 mL, 1,1 mmol) în THF (5 mL) la 0°C. După agitare timp de 5 minute, amestecul de reacție s-a răcit până la -78°C și s-a adăugat pirazină (78 mg). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute și o soluție de 1-terț-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (80 mg, 0,19 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a stins cu HCl 1M,
10 s-a neutralizat cu soluție de bicarbonat de sodiu, s-a extras cu acetat de etil și s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$C_{24}H_{21}N_7O_2$ 440,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (m, 4H).

15 Exemplul 106

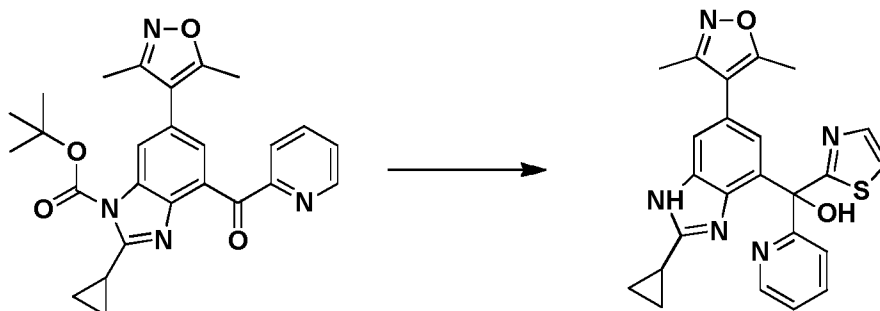
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-106)

Etapa 1:



20 2-Brompiridină (0,87 mL, 9,0 mmol) s-a dizolvat în MeTHF (30 mL) și s-a răcit la -78°C. n-BuLi (6,2 mL, 10,0 mmol, 1,6 M) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 1 oră la -78°C. terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a adăugat (2,0 g, 5,0 mmol) în MeTHF și amestecul de reacție s-a lăsat să ajungă la 0°C și s-a agitat timp de 15 minute înainte de
25 a fi stins cu apă. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (1,2 g, 57%) sub forma unei pulberi de culoare galben pal.

Etapa 2:

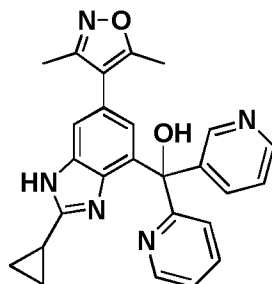


5 Tiazol (39 mg, 0,46 mmol) s-a dizolvat în 5 mL de THF, balonul de reacție s-a amplasat apoi în baie de gheață uscată-acetonă la temperatură scăzută până la -78°C , la soluția limpede s-a adăugat nBuLi (0,18 mL, 2,5 M în hexan). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C timp de 1 oră, apoi la amestecul de reacție s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (35mg, 0,076 mmol) în 2 mL de THF la -78°C . Temperatura de reacție s-a crescut lent până la temperatura camerei și amestecul s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu 0,1% modificator TFA pentru a se obține 20 mg de produs (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol.

10 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. 444,1 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).

15 Exemplul 107

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

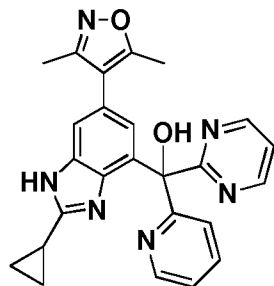


20 Compusul 1020-107 a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 106, utilizand 3-bromopiridină ca bromură de aril.

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 438,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78-8,59 (m, 2H), 8,59-8,50 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,64 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 7,4, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,48-1,10 (m, 4H).

25 Exemplul 108

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

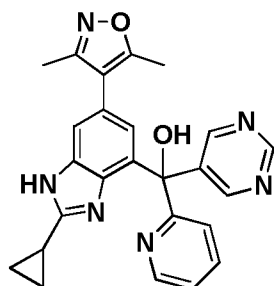


Butyllitiu (1,6 M în hexan, 0,2 mL, 0,32 mmol) s-a adăugat în picături la o soluție 2-bromopirimidină (47 mg, 0,3 mmol) în diclormetan (5 mL) la -78°C. După agitare timp de 15 minute o soluție de terț-butil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (45 mg, 0,1 mmol) în diclormetan (1 mL) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a stins cu HCl 1M, s-a neutralizat cu soluție de bicarbonat de sodiu, s-a extras cu acetat de etil și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,55-8,35 (m, 1H), 7,91 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,19 (m, 4H).

Exemplul 109

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

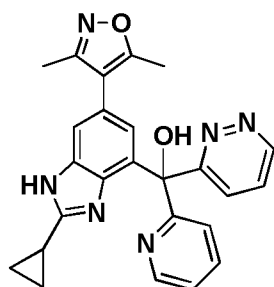


Compusul 1020-109 a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 108, utilizând 5-bromopirimidină în loc de 2-bromopirimidină și 2-metilTHF în loc de diclormetan.

$C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,59-8,55 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (m, 4H).

Exemplul 110

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



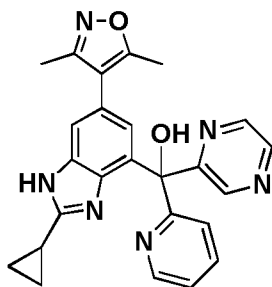
Butyllitiu (1,6 M în hexan, 2,15 mL, 3,4 mmol) s-a adăugat la o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (0,68 mL, 4,0 mmol) în MeTHF (20 mL) la 0°C. După agitare timp de 5

minute, amestecul de reacție s-a răcit până la -78°C și s-a adăugat piridazină (275 mg, 3,4 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute și o soluție de terț-butil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (525 mg, 1,15 mmol) în MeTHF (5 mL) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a stins cu HCl 1M, s-a neutralizat cu soluție de bicarbonat de sodiu, s-a extras cu acetat de etil și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 439,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (dd, $J = 4,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,63-8,46 (m, 1H), 7,93 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,87-7,66 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,62 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,54-1,25 (m, 4H).

Exemplul 111

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

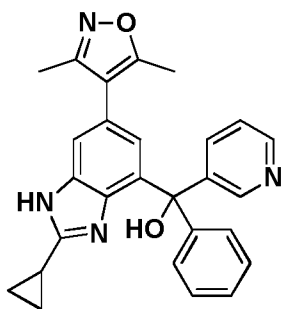


Compusul 1020-111 a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 108, utilizând pirazină în loc de piridazină.

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 439,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,91 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 25,6$ Hz, 4H).

Exemplul 112

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



Etapă 1:

Clorură de fenilmagneziu în THF (2M, 3 mL) s-a adăugat la o soluție de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamidă în NMP (6 mL) și amestecul de reacție s-a agitat timp de 15 min, s-a stins cu soluție de bicarbonat de sodiu și s-a extras cu acetat de etil. Purificarea prin cromatografie pe silicagel a produs (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanonă.

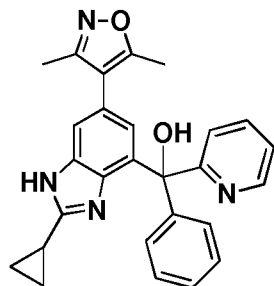
Etapă 2:

O soluție de bromură de 3-piridilmagneziu (2 echiv) și (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanonă (30 mg) s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Amestecul de reacție s-a stins cu soluție de HCl 1M, s-a concentrat și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$ 437,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67-8,50 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,49-7,21 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,31 (m, 5H).

Exemplul 113

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



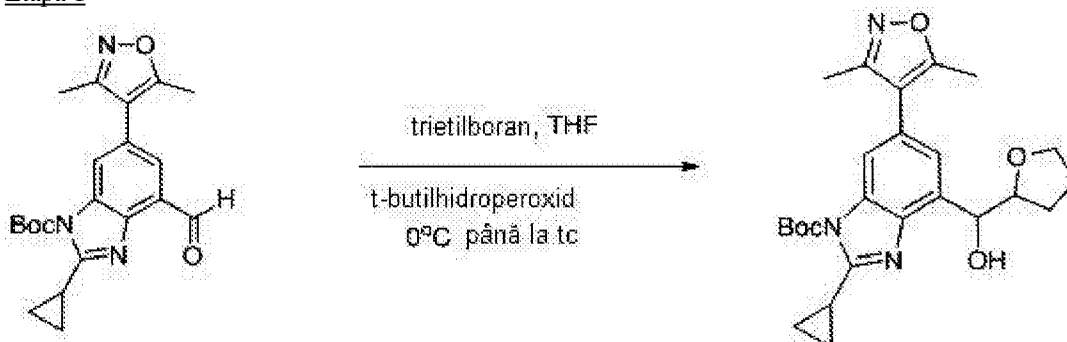
Compusul 1020-113 a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 112, utilizand bromură de 2-piridilmagneziu în loc de bromură de 3-piridilmagneziu.

$C_{27}H_{24}N_4O_2$ 437,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59-8,47 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,79-7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 6,83 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47-1,17 (m, 5H).

Exemplul 114

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

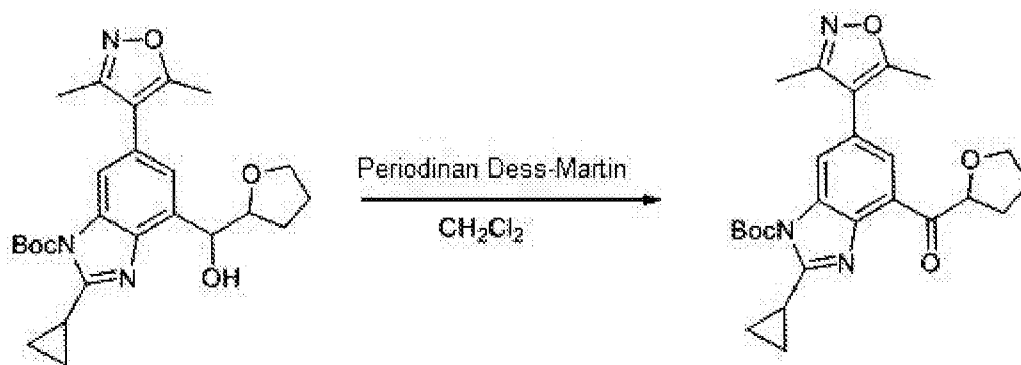
Etapa 1



Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (280 mg, 0,73 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (10 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga trietilboran (8,8 mL, 8,8 mmol, 12 echiv., THF 1M). Terț-butilhidroperoxid (0,8 mL, 4,4 mmol, 6 echiv., decani 6 M) s-a adăugat încet la amestecul de reacție și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH_4OH (5 mL) și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (îmbogățită cu o soluție de $FeSO_4 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ (2 mL)) și apoi cu soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (175 mg, r.53%, dr 3: 2).

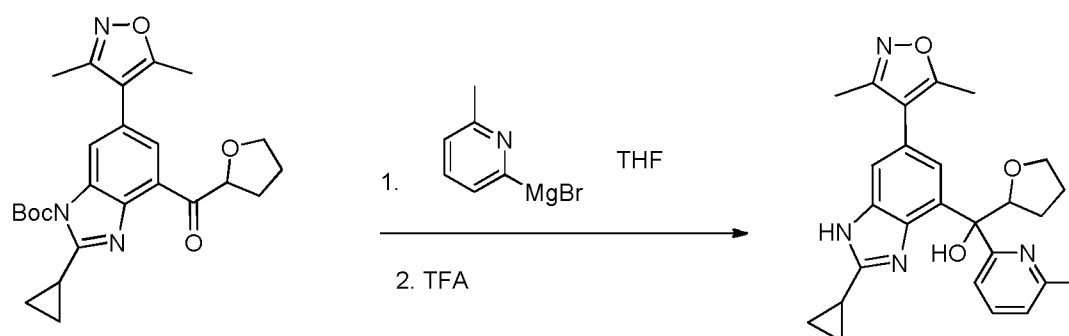
CLSM ($m/z + 1$) 454,34.

Etapa 2:



- Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (660 mg, 1,82 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat DCM (40 mL) și periodinan Dess-Martin (802 mg, 2,4 mmol, 1,3 echiv.). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de tiosulfat de sodiu și s-a lăsat să se agite timp de cateva minute. S-a extras cu DCM și s-a spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (175 mg, r.53%).
- CLSM ($m/z + 1$) 452,23.

Etapa 3:



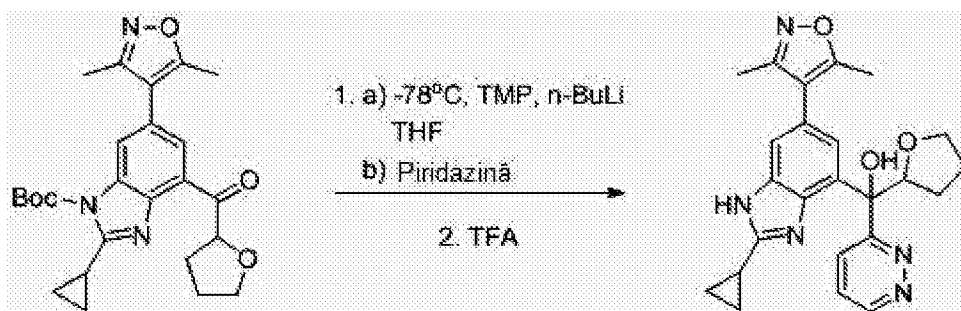
- Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (60 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (5 mL adăugat) și la acesta s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (3,2 mL, 0,80 mmol, 6 echiv., THF0,25 M, Rieke Metals). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, amestecul de reacție s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol ca un amestec de enantiomeri.

- ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 0H), 7,11 (dd, $J = 6,1, 2,9$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,89 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,38 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,01-1,69 (m, 3H), 1,16 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H).

CLSM ($m/z + 1$) 445,23.

Exemplul 115

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

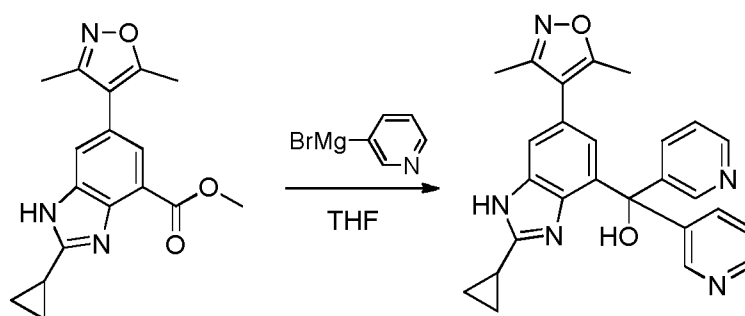


Intr-un balon uscat la flacără conținând THF și 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (0,12 mL, 4,4 echiv.) la -78°C, n-BuLi (0,42 mL, 4,0 echiv.) s-a adăugat în picături. După 15 minute de agitare, Piridazină (0,07 mL, 6 echiv.) s-a adăugat. Soluția s-a lăsat să se agite timp de 15 minute, după care s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahydrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (75 mg, 1 echiv.). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute la -78°C, apoi s-a eliminat din baia rece și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. Odată completată, soluția s-a stins cu DI H₂O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. După completare, soluția s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahydrofuran-2-il)metanol (23 mg, randament 33% ca un amestec de enantiomeri). Enantiomerii s-au separat utilizând o coloană AD-H Chiralpak (Heptan:IPA, 70:30).

C₂₄H₂₅N₅O₃. SM 432,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9,02 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (dd, *J* = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (dq, *J* = 26,1, 11,6, 7,5 Hz, 4H), 1,78 (qd, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H).

Exemplul 116

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



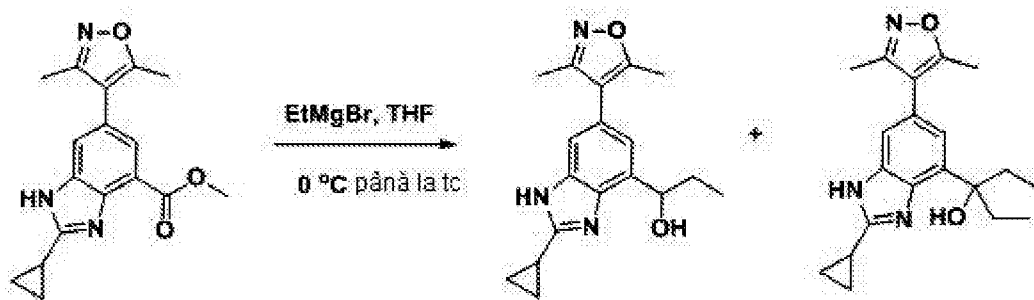
Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (Exemplul 107, Etapa 4) s-a tratat cu bromură de 3-piridinmagneziu (soluție de MeTHF 0,25 M, Novel, 5,6 mL, 1,42 mmol, 8,8 echiv.) în THF (3 mL) la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă (30 mL). Produsul rezultat s-a extras cu AcOEt (30 mL x 3). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri (30 mL) și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut s-a purificat prin CLPÎ preparativă (5-95% acetonitril: apă cu 0,05% acid trifluoroacetic, pe o coloană Phenomenex Luna C18).

C₂₆H₂₄N₅O₂. 438,2 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,81 (s, 2H), 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).

Exemplele 117-118

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propan-1-ol (1020-117); și

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



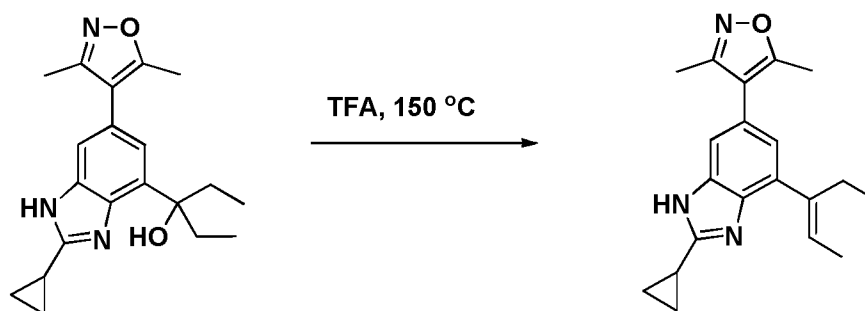
5 Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (60 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 107, Etapa 4) s-a adăugat THF (4 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de etilmagneziu (0,39 mL, 1,15 mmol, 6 echiv., hexan 3M) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține două produse:

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propan-1-ol: CLSM (m/z + 1) 312,03. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,83 (s, 14H), 4,01 (s, 4H), 3,29 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 26H), 3,11 (s, 2H), 2,42-2,20 (m, 10H), 1,22-1,10 (m, 6H);

3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol: CLSM (m/z + 1) 339,07. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, J = 14,4, 7,4 Hz, 2H), 1,90 (td, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2 H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

20 Exemplul 119

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

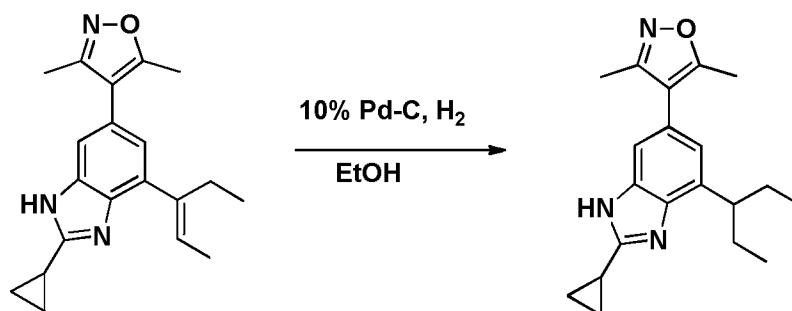


25 Intr-o fiolă cu microunde s-a plasat 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) pentan-3-ol (25 mg, 0,074 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 111) și TFA (4 mL). Amestecul de reacție s-a supus iradierii cu microunde la 150°C timp de 30 de minute. După terminarea reacției, amestecul s-a concentrat în vid și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ și soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (10, 3 mg, 44%). Acest compus s-a izolat ca un amestec de izomeri E/Z.

30 CLSM (m/z + 1) 322,20. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 2,2, 6,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,15 (m, 2 H), 0,97 (m, 4H).

Exemplul 120

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



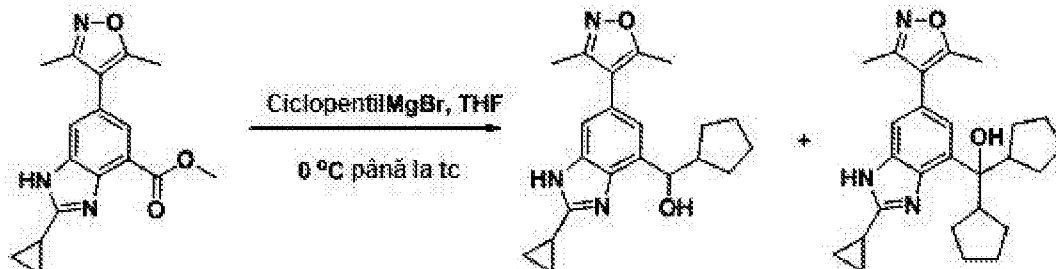
Intr-un balon care conține 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (20 mg, 0,062 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 112) s-a adăugat Pd-C (30 mg, 10%) și etanol (5 mL). Suspensia s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de o oră. Apoi solidul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM (m/z + 1) 324,22. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 3H), 1,13 (d, J = 7,4 Hz, 5H), 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 7H).

Exemplele 121-122

Ciclopentil((3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il-6-2-ciclopropil)metanol (1020-121); și

Diciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-122)



Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (45 mg, 0,14 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 107, Etapa 4) s-a adăugat THF (4 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de ciclopentilmagneziu (0,29 mL, 1,15 mmol, 4 echiv., eter dietilic 2M) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține două produse:

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol:

CLSM (m/z + 1) 352,02. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 5H).

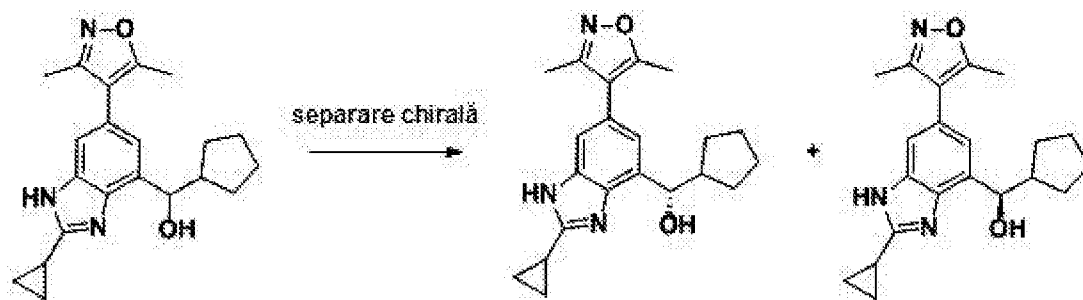
Diciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol:

CLSM (m/z + 1) 420,03. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,46-2,31 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,77-1,45 (m, 58H), 1,33 (dd, J = 19,7, 11,9 Hz, 7H), 1,13 (d, J = 7,8 Hz, 6H).

Exemplele 123-124

(S)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (1020-123) și

(R)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol
(1020-124)



Enantiomerii compusului 1020-121 s-au separat prin coloană chirală (DAICEL Chirapak-IC, heptan:EtOH (80:20)).

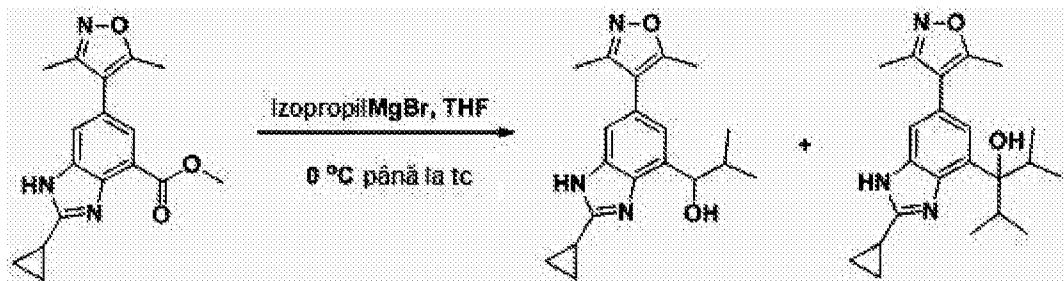
(S)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol:
CLSM ($m/z + 1$) 352,02. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 5H).

(R)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol:
CLSM ($m/z + 1$) 352,02. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s, 5H), 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 5H).

Exemplele 125-126

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol
(1020-125); și

3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol
(1020-126)



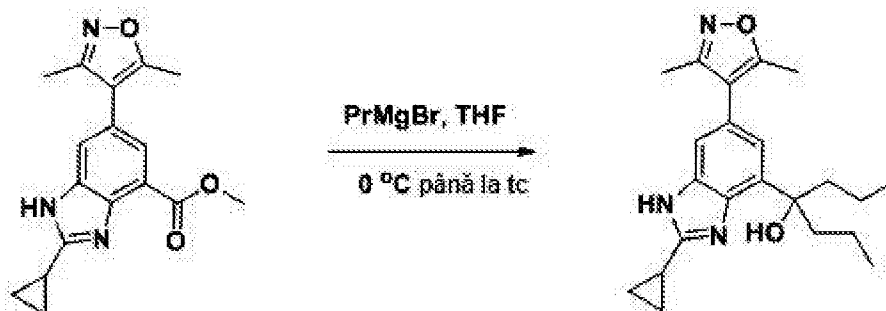
Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (40 mg, 0,13 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 107, Etapa 4) s-a adăugat THF (4 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de izopropilmagneziu (0,60 mL, 0,77 mmol, 6 echiv., eter dietilic 2M) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține două produse:

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol:
CLSM ($m/z + 1$) 326,01. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (dd, $J = 13,2, 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 18,0$ Hz, 4H), 1,15 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 5H).

3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol:
CLSM ($m/z + 1$) 368,03. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,49-2,28 (m, 6H), 2,21 (d, $J = 15,9$ Hz, 4H), 1,36 (s, 2H), 1,27-1,10 (m, 3H), 0,85 (dt, $J = 18,2, 9,1$ Hz, 12H).

Exemplul 127

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

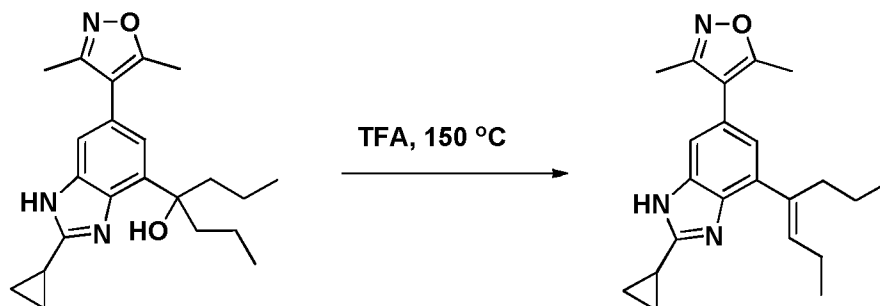


- 5 Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (50 mg, 0,16 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 101, Etapa 4) s-a adăugat THF (3 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de izopropilmagneziu (0,53 mL, 1,15 mmol, 6 echiv., 27% THF) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și
- 10 s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol.

CLSM ($m/z + 1$) 368,22. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H), 2,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, $J = 14,4, 7,4$ Hz, 2H), 1,90 (td, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

Exemplul 128

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

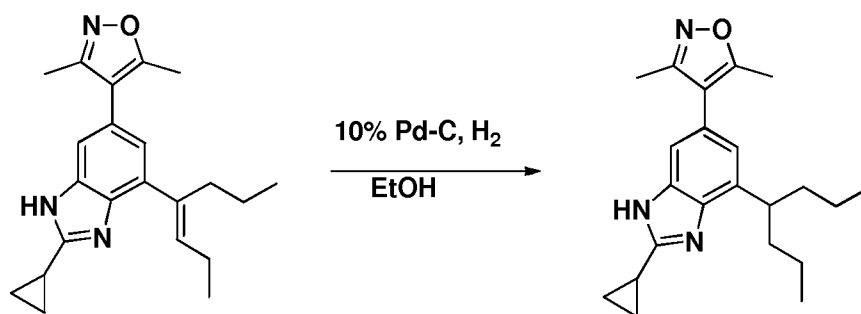


- Intr-o fiolă cu microunde s-a plasat 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol (24 mg, 0,068 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 120) și TFA (4 mL). Amestecul de reacție s-a supus iradierii cu microunde la 150°C timp de 30 de minute. După terminarea reacției, amestecul s-a concentrat în vid și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție saturată de NaHCO_3 și soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol ca un amestec de izomeri E/Z.

- 25 CLSM ($m/z + 1$) 350,21. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 15,7, 8,5$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,55-2,39 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,28-2,10 (m, 5H), 1,85 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 1H), 1,31 (dt, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 3H), 1,20-1,01 (m, 7H), 0,88 (dt, $J = 13,1, 7,5$ Hz, 5H).

Exemplul 129

- 30 4-(2-Ciclopropil-4-(heptan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-129)



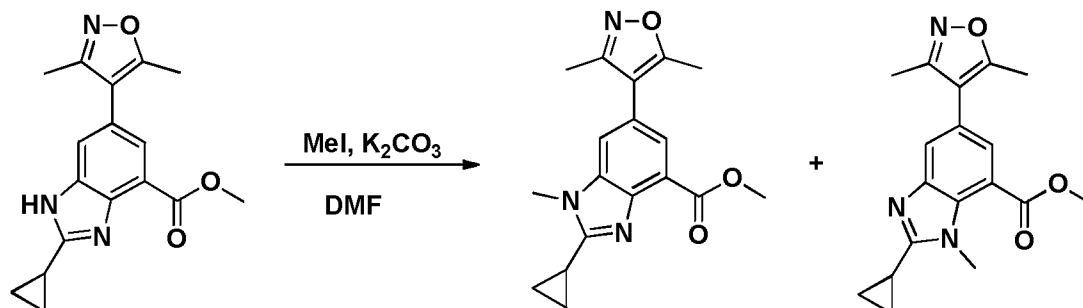
5 Intr-un balon care conține 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (16 mg, 0,045 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 121) s-a adăugat Pd-C (30 mg, 10% Pd-C) și etanol (5 mL). Suspensia s-a agitat într-o atmosferă de hidrogen timp de o oră. apoi solidul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(heptan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM ($m/z + 1$) 352,26. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 2,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,72 (dd, $J = 15,2, 7,4$ Hz, 4H), 1,37-1,17 (m, 3H), 1,12 (dd, $J = 14,5, 6,7$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 7H).

10 Exemplele 130-131

Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (1020-130); și

Metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (1020-131)



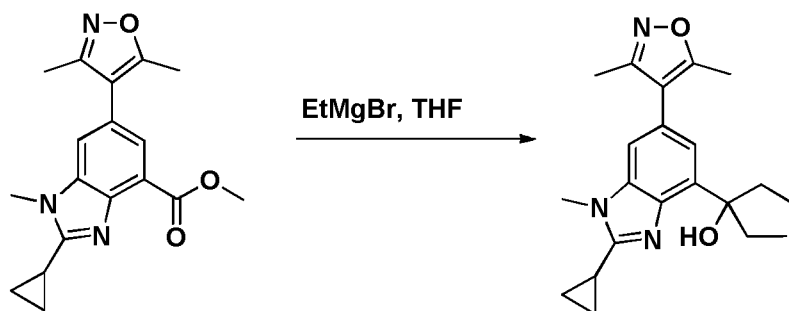
15 Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (500 mg, 1,60 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 107, Etapa 4) s-a adăugat DMF (16, 0.1 M) și carbonat de cesiu (1,560 mg, 4,81 mmol, 3 echiv.). La acest amestec s-a adăugat apoi iodometan (0,30 mL, 4,81 mmol, 3 echiv.). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite peste noapte și a arătat consumarea materiei prime inițiale. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel ($r_f = 0,3$ in 20% acetat de etil in hexan) a separat cei doi izomeri (raport 1:1):

25 Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat: CLSM ($m/z + 1$) 326,16. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 9H), 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 8H), 3,95 (d, $J = 4,2$ Hz, 52H), 2,41 (s, 27H), 2,34-2,16 (m, 37H), 1,34-1,22 (m, 19H), 1,22-1,08 (m, 22H).

30 Metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat: CLSM ($m/z + 1$) 326,16. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (d, $J = 15,6$ Hz, 3H), 2,31-2,17 (m, 4H), 1,19 (dt, $J = 8,2, 2,9$ Hz, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H).

Exemplul 132

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



Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (35 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 130) s-a adăugat THF (4 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de etilmagneziu (0,22 mL, 1,15 mmol, 6 echiv., hexan 3M) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține compusul din titlu.

CLSM (m/z + 1) 354,00. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,22 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 2,18 (td, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,08 (dq, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,86 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,23-1,99 (m, 4H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

Exemplul 133

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



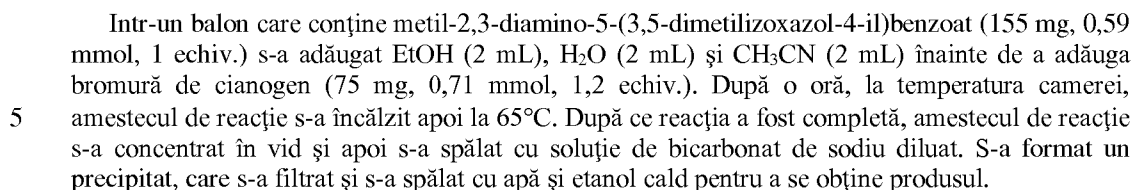
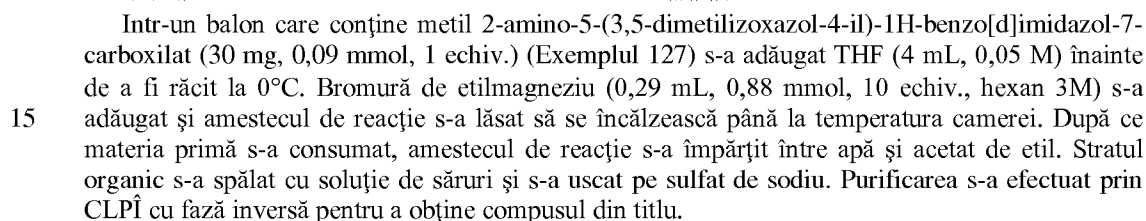
Intr-un balon care conține metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (39 mg, 0,12 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 124) s-a adăugat THF (4 mL, 0,05 M) înainte de a fi răcit la 0°C. Bromură de etilmagneziu (0,24 mL, 1,15 mmol, 6 echiv., hexan 3M) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească până la temperatura camerei. După ce materia primă inițială s-a consumat, amestecul de reacție s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține compusul din titlu.

CLSM (m/z + 1) 326,22. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 7H), 7,23 (d, J = 1,4 Hz, 8H), 5,30 (dd, J = 7,4, 5,8 Hz, 9H), 4,17 (s, 22H), 2,39 (s, 20H), 2,31-2,20 (m, 23H), 2,20-2,13 (m, 7H), 2,02-1,80 (m, 18H), 1,23-0,97 (m, 53H).

Exemplul 134

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

Etapă 1

10 Etapa 2

Exemplul 135

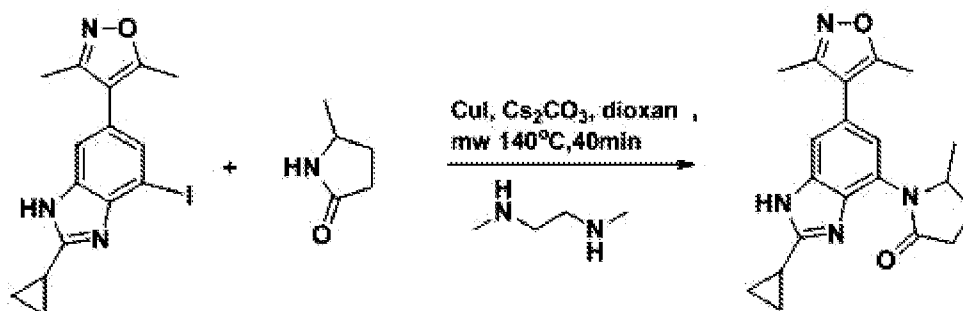
25 Intr-un balon conținând 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (650 mg, 1,7 mmol, 1 echiv.) (Exemplul 8, Etapa 5) s-a adăugat ester pinacolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (840 mg, 3,8 mmol, 2,2 echiv.), CS_2CO_3 (1,67 g, 5,1 mmol, 3 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (120 mg, 0,2 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în DME- H_2O (20 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 125°C. După 3 ore, reacția a fost completă. După răcire,

amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Solidul rezultat s-a spălat cu EtOAc. Un muștar solid galben a fost obținut ca fiind compusul din titlu.

CLSM ($m/z + 1$) 349,13. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Exemplul 136

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpirolidin-2-onă (1020-136)

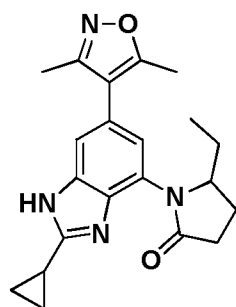


La un amestec de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (30 mg, 0,08 mmol) (Exemplul 8, Etapa 4), 5-metilpirolidin-2-onă (100 mg, 1,00 mmol), iodură de cupru(I) (15 mg, 0,08 mmol), carbonat de cesiu (163 mg, 0,50 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) în atmosferă de azot s-a adăugat *N,N*-dimetiletan-1,2-diamină (14 mg, 0,16 mmol). Amestecul de reacție într-o fiolă cu microunde s-a purjat cu azot uscat, s-a acoperit, s-a încălzit la 140°C într-un reactor cu microunde timp de aproximativ 40 de minute. Amestecul s-a răcit, s-a diluat cu acetat de etil (10 mL), filtrat printr-un strat de celită, apoi s-a împarte între apă și acetat de etil, faza apoasă s-a extras cu acetat de etil de două ori, iar faza organică combinată s-a spălat cu K_2CO_3 1M apos, 30% clorură de amoniu apoasă, soluție de săruri, s-a uscat și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă, eluând cu 0,1% TFA conținând acetonitril/apă pentru a se obține compusul din titlu.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. 351,2 ($M+1$). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (m, 4H), 1,14 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Exemplul 137

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-etilpirolidin-2-onă (1020-137)

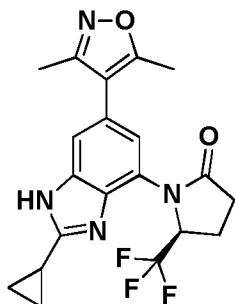


Compusul 1020-137 a fost sintetizat din 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol și 5-etilpirolidin-2-onă, utilizând condiții similare cu cele descrise în Exemplul 136.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. 365,2 ($M+1$). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 5H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Exemplul 138

(S)-1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirolidin-2-onă (1020-138)

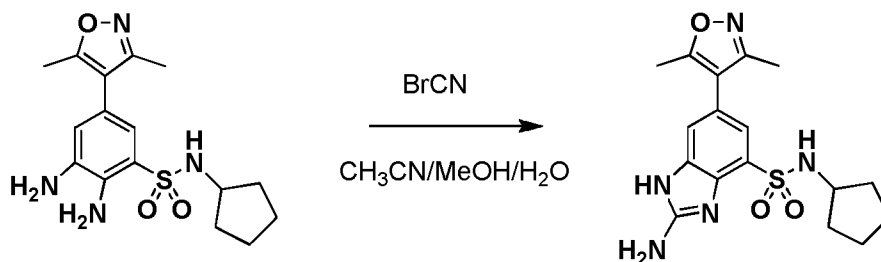


Compusul 1020-138 a fost sintetizat din 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol și 5-trifluorometilpirolidin-2-onă utilizând condiții similare cu cele descrise în Exemplul 136.

$C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$. 405,1 (M+1). 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 2,52-2,80 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 6H), 1,23 (m, 4H).

Exemplul 139

2-Amino-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-139)

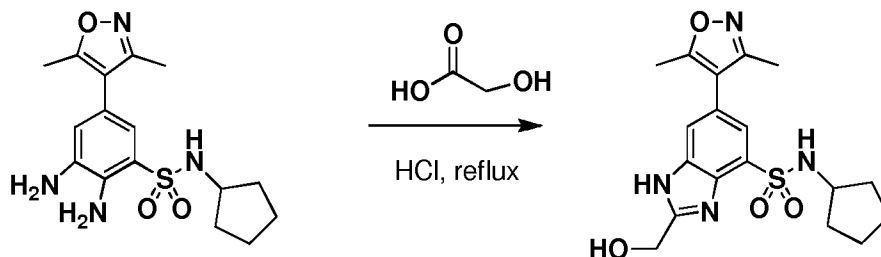


2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidă (17 mg, 0,05 mmol) (Exemplul 1, Etapa 8) s-a dizolvat în MeOH (1 mL). Soluția s-a adăugată încet la o soluție agitată de BrCN 5M în acetonitril (11 μ L) în apă (1 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de a fi evaporat in vid. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a produce compusul din titlu.

$C_{17}H_{21}N_5O_3S$. 376,0 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,61 (m, 4 H), 1,50-1,38 (m, 4H).

Exemplul 140

N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-140)



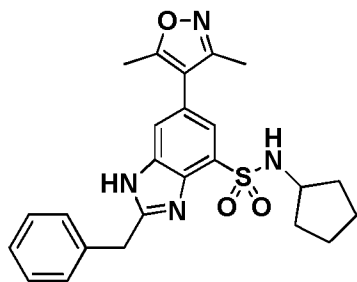
2,3-Diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzensulfonamidă (20 mg, 0,06 mmol) (Exemplul 1, Etapa 8) s-a dizolvat în HCl 4N (2 mL). La soluția de mai sus s-a adăugat acid glicolic (13mg, 017 mmol). Amestecul de reacție s-a refluxat peste noapte înainte de a fi

evaporat in vid. Reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a produce compusul din titlu.

C₁₈H₂₂N₄O₄S. 391,1 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,49-1,46 (m, 4H).

5 Exemplul 141

2-Benzil-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-141)



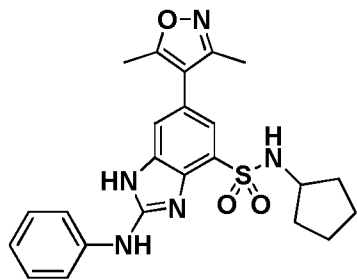
10 Compusul 1020-141 a fost obținut într-un mod similar celui din Exemplul 7 prin reacția 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzensulfonamidei (20 mg, 0,06 mmol) (Exemplul 1, Etapa 8) cu acid 2-fenilAcetic.

C₂₄H₂₆N₄O₃S. 451,2 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 4H).

15 Compușii 1020-142, 1020-143, 1020-144, 1020-145, 1020-146, 1020-147 și 1020-148 s-au obținut într-o manieră similară cu N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (Exemplul 1) prin substituirea izotiocianatului comercial adecvat din Exemplul 1, Etapa 9:

Exemplul 142

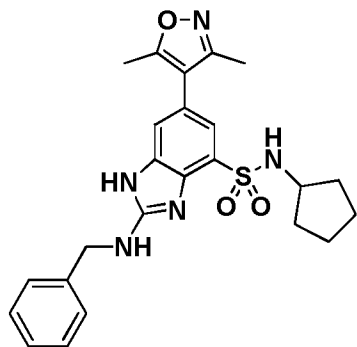
20 N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(fenilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-142)



C₂₃H₂₅N₃O₃S. 452,2 (M+1). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,51 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,52-1,44 (m, 4H).

25 Exemplul 143

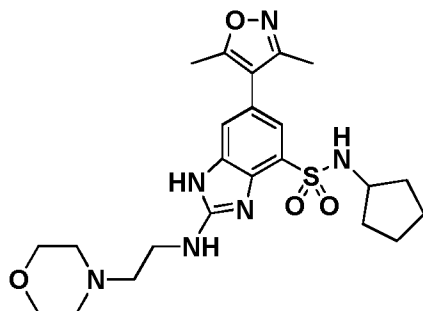
2-(Benzilamino)-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-143)



$C_{24}H_{27}N_5O_3S$. 466,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 4H).

5 Exemplul 144

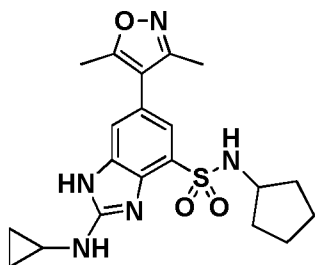
N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(2-morfolinoetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-144)



10 $C_{23}H_{32}N_6O_4S$. 489,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 6H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 4H).

Exemplul 145

N-Ciclopentil-2-(ciclopropilamino)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-145)

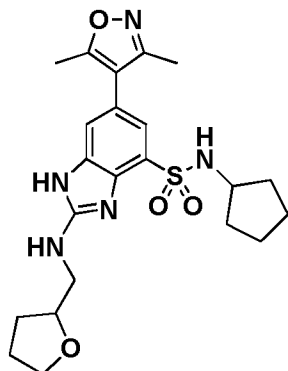


15

$C_{20}H_{25}N_5O_3S$. 416,1 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 4 H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 1H), 0,35-0,24 (m, 2H), 0,18-0,15 (m, 2H).

Exemplul 146

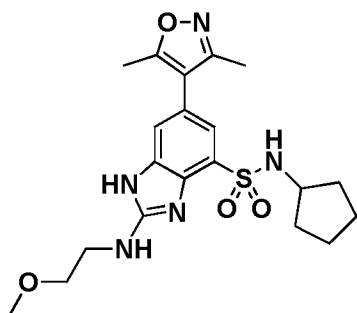
N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-146)



5 $C_{22}H_{29}N_5O_4S$. 460,1 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 8H), 1,49-1,39 (m, 4H).

Exemplul 147

N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(2-metoxietilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-147)

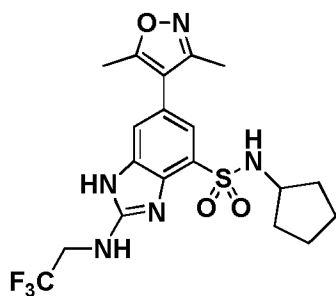


10

$C_{20}H_{27}N_5O_4S$. 434,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,81-3,48 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,59 (m, 4 H), 1,48-1,39 (m, 4H).

Exemplul 148

15 N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamidă (1020-148)



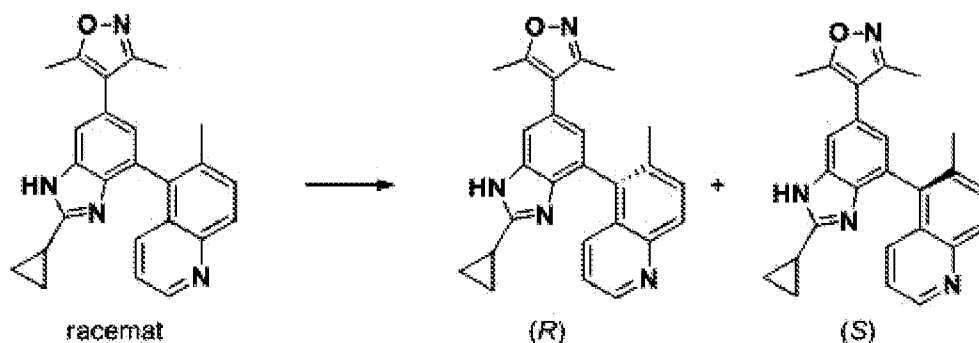
$C_{19}H_{22}F_3N_5O_3S$. 458,1 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,60-3,58 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,54 (m, 4 H), 1,48-1,32 (m, 4H).

Exemplele 149 și 150

(*R*)-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-149)

și

5 (*S*)-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-150)



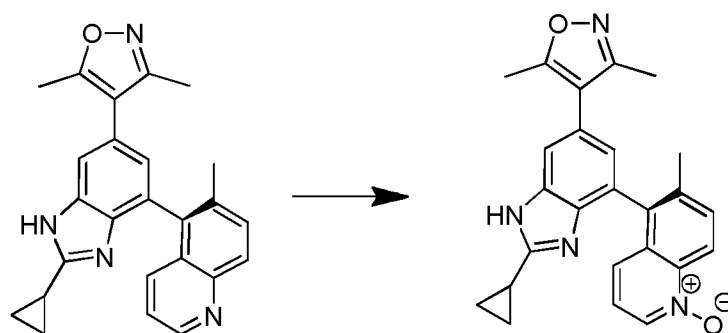
4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul din
Exemplul 18 s-a separat optic de DAICEL, Chiralapak IC, EtOAc/hexan/dietilamină = 70:30: 0,1.

10 (*R*)-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-149): timpul de retenție 5,46 min, 99,8% e.e. (exces entantiomeric).

(*S*)-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-150): timpul de retenție 5,87 min, 99,2% e.e.

Exemplul 151

15 1-Oxid de (*S*)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-
metilchinolină (1020-151)

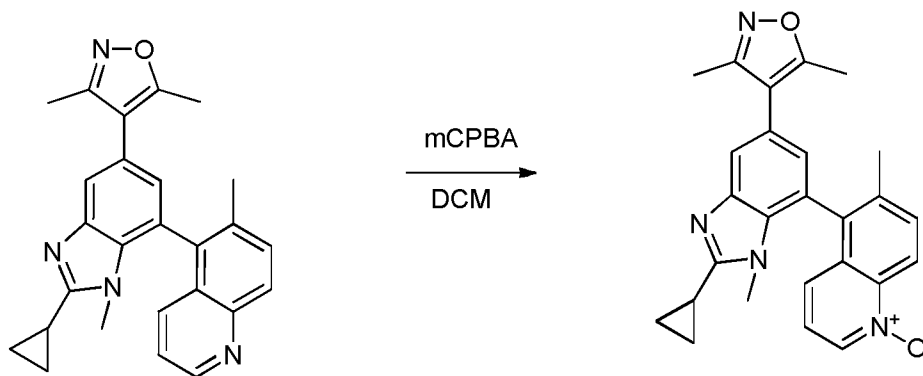


20 (*S*)-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(0,015 g) s-a supus la MCPBA (0,016 g) în MeOH/DCM (1/1 mL) și s-a agitat la temperatura
camerei timp de 24 de ore. Volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază
inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a se obține 1-oxid de (*S*)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-
dimetilizoxazol-4-il)-1-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilchinolină.

CLSM ($m/z + 1$) 411,22. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,23 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,21 (s, 2H).

25 Exemplul 152

1-Oxid de 5-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-6-
metilchinolină (1020-152)

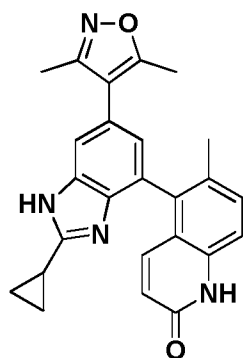


Intr-un balon care conține 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (120 mg, 0,29 mmol, 1 echiv. din Exemplul 74) in DCM (5 mL) s-a adăugat mCPBA (130 mg, 0,59 mmol, 2 echiv., 77%). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a extras cu DCM și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 1-oxid 5-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-6-metilchinolină.

CLSM (m/z + 1) 425,34. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,40 (M, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,19-1,02 (m, 4H).

Exemplul 153

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilchinolin-2(1H)-onă (1020-153)

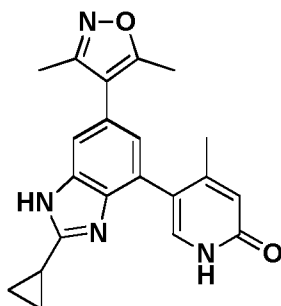


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilchinolin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-6-metilchinolin-2(1H)-onă.

C₂₅H₂₂N₄O₂. SM. 411,1 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,405 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,18-1,06 (m, 4H).

Exemplul 154

5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2(1H)-onă (1020-154)

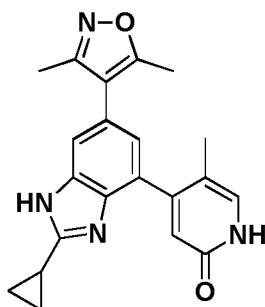


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-onă.

- 5 $C_{21}H_{20}N_4O_2$. SM. 361,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 4H).

Exemplul 155

- 10 4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpiridin-2(1H)-onă (1020-155)

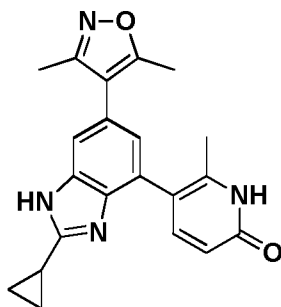


4-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 4-bromo-5-metilpiridin-2(1H)-onă.

- 15 $C_{21}H_{20}N_4O_2$. SM. 361,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11-1,00 (m, 4H).

Exemplul 156

- 20 5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilpiridin-2(1H)-onă (1020-156)

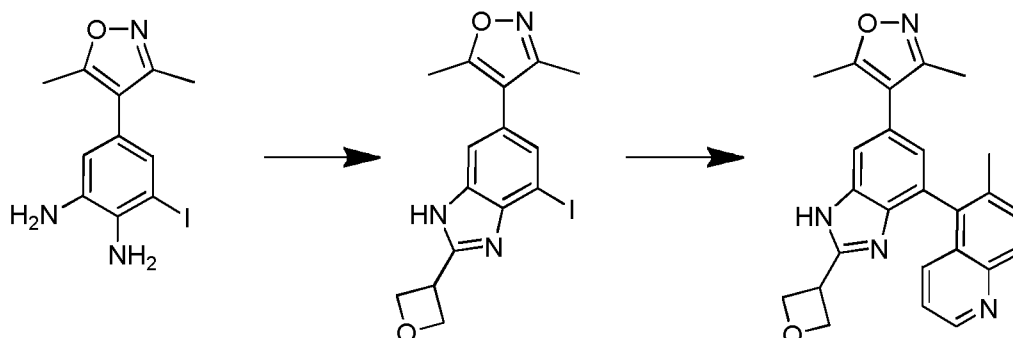


5-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona a fost sintetizată într-o manieră similară celei din Exemplul 61, Etapa 2, utilizând 5-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-onă.

$C_{21}H_{20}N_4O_2$. SM. 361,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 4H).

Exemplul 157

- 5 3,5-Dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol
(1020-157)



- 10 3,5-Dimetil-4-(4-(6-metilchinolin-5-il)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazolul a fost sintetizat in mod similar celui din Exemplul 88, Etapele 1-2 inlocuind clorura de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonil cu clorura de oxetan-3-carbonil.

Etapa 1: 4-(4-Iodo-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol

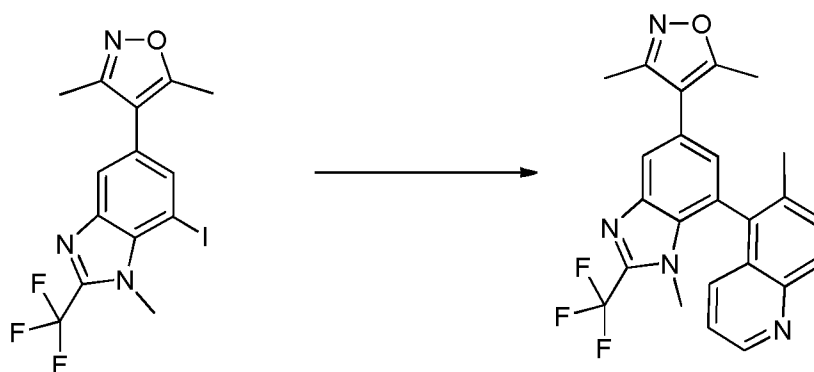
CLSM (m/z + 1) 396,0.

Etapa 2: 3,5-Dimetil-4-(4-(5-il-6-metilchinolin)-2-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)izoxazol

- 15 CLSM (m/z + 1) 411,1.

Exemplul 158

3,5-Dimetil-4-(1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)izoxazol

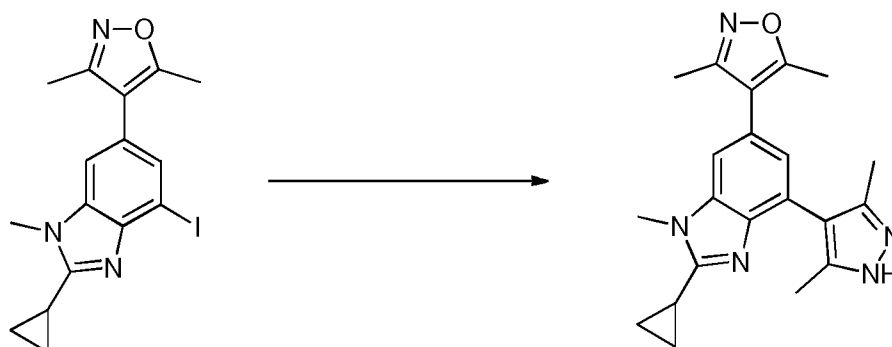


- 20 Intr-o fiolă cu microunde care conține 4-(7-iodo-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol 5-il)-3,5-dimetilizoxazol (80 mg, 0,19 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat acid 3,5-6-metilchinolin-5-ilboric (106 mg, 0,57 mmol, 3 echiv.), CS_2CO_3 (371 mg, 1,14 mmol, 6 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (51 mg, 0,076 mmol, 0,4 echiv.) și s-a dizolvat în DME- H_2O (10 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 140°C timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Solidul rezultat s-a spălat cu EtOAc. Purificarea s-a efectuat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține 3,5-dimetil-4-(1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)izoxazol.

- 30 CLSM (m/z + 1) 437,50. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,85 (d, 1H), 8,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3 H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Exemplul 159

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

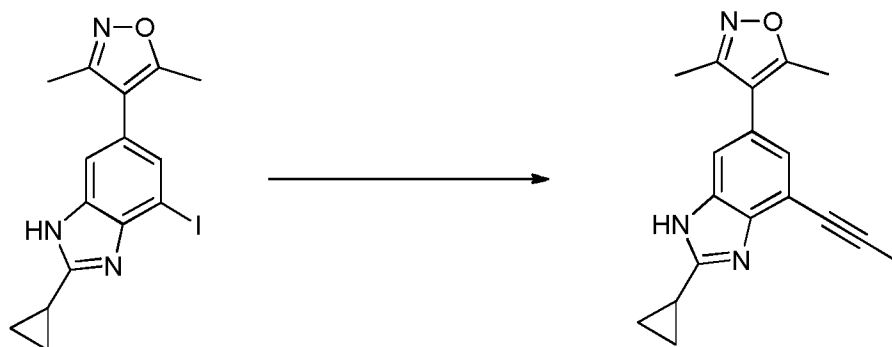


- 5 Intr-o fiolă cu microunde care conține 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (125 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (140 mg, 0,64 mmol, 2 echiv.), CS_2CO_3 (310 mg, 0,95 mmol, 3 echiv.) și catalizator PEPPSITM-IPr (22 mg, 0,031 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în DME- H_2O (5 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). Amestecul s-a încălzit la 140°C timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Solidul rezultat s-a spălat cu EtOAc. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

- 15 CLSM ($m/z + 1$) 362,21. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3), 2,19 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 4H).

Exemplul 160

4-(2-Ciclopropil-4-(prop-1-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol

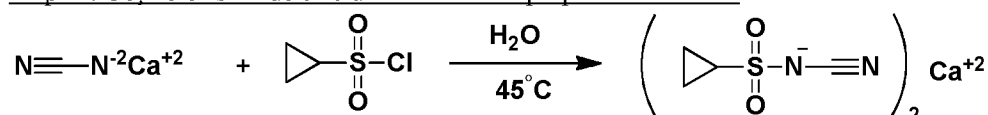


- 20 Intr-o fiolă cu microunde care conține 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (200 mg, 0,53 mmol, 1 echiv.) a-a adăugat tributil(prop-1-in-1-il)stanan (245 μL , 0,79 mmol, 1,5 echiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61 mg, 0,051 mmol, 0,1 echiv.) și s-a dizolvat în THF (10 mL). Amestecul s-a încălzit la 120°C timp de 30 min. Amestecul de reacție s-a extras cu acetat de etil și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(prop-1-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

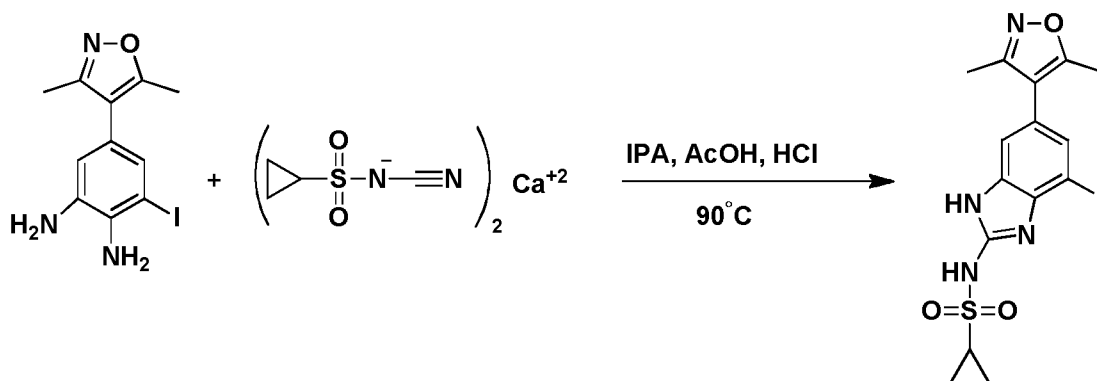
- 25 CLSM ($m/z + 1$) 292,11. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,15-1,05 (m, 4H).

Exemplul 161

- 30 N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropan-sulfonamidă (1020-161)

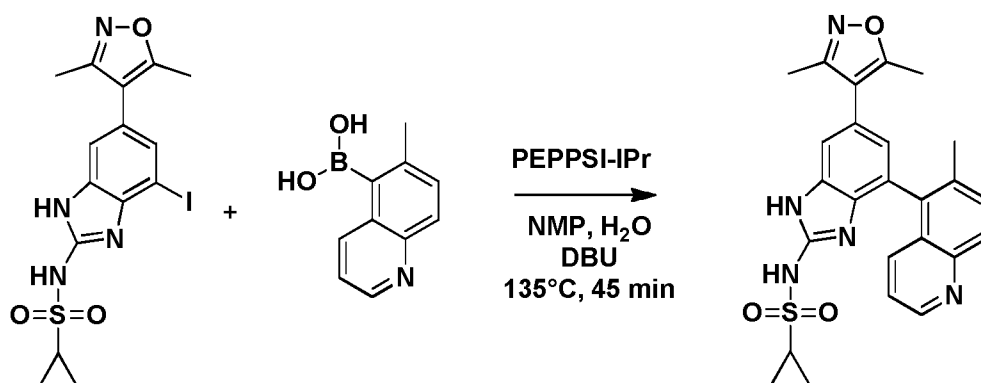
Etapa 1: Obținerea sării de calciu a N-cianociclopropansulfonamidei

- Clorură de ciclopropansulfonil (1,09 mL, 10,14 mmol) s-a adăugat prin picurare la o suspensie de cianamidă de calciu (0,89 g, 11,15 mmol) în 25 mL de apă distilată sub agitare la 45°C. Amestecul s-a agitat timp de 3 ore la această temperatură și s-a filtrat, colectând filtratul pentru utilizare ulterioară.

Etapa 2: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidei

- La 5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (750 mg, 2,28 mmol) în 15 mL de solvent (2-Propanol : acid acetic, conc. (36%) HCl-10:1:1) s-au adăugat 25 mL de soluție apoasă de sare de calciu a sulfonilcianamidei. Amestecul de reacție s-a încălzit la 90°C timp de 2 zile într-o eprubetă închisă ermetic.
- După 2 zile amestecul de reacție s-a răcit și s-a diluat 1x cu apă apoi s-a plasat pe gheață. Precipitatele formate s-au filtrat și colectat ulterior pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidă (215mg, 21%) .

CLSM (m/z + 1) 459,1.

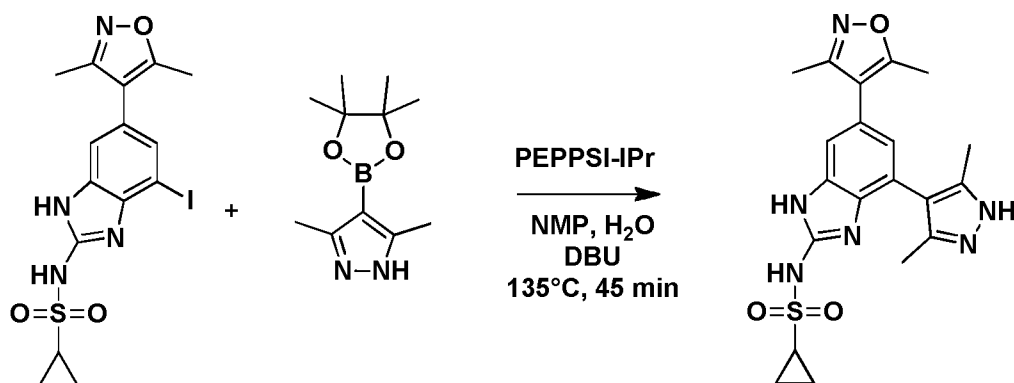
Etapa 3: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidei

- Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidă (50 mg, 0,11 mmol), acid (6-metilchinolin-5-il)boric (61,21 mg, 0,33 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (0,1 mL, 0,65 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (2,48 mg , 0,005 mmol) și 9 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45 de minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidă.

CLSM ($m/z + 1$) 474,3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,74 (s, 1H), 8,87 (dd, $J = 4,1$, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72-7,59 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 0,94 (dt, $J = 5,2$, 2,9 Hz, 2H), 0,88 (dt, $J = 8,1$, 3,0 Hz, 3H).

5 Exemplul 162

N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidă (1020-162)

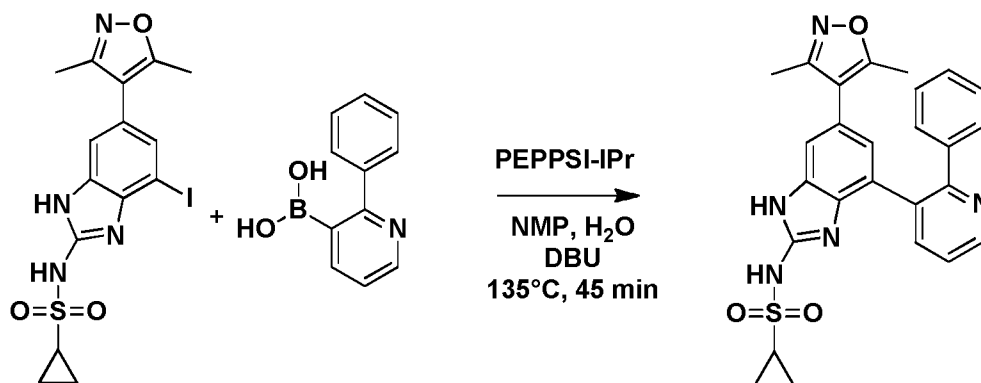


10 N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida a fost obținută utilizând 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol în mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida din Exemplul 161, Etapa 3.

15 CLSM ($m/z + 1$) 427,2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,39 (s, 1H), 11,66 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,01-0,84 (m, 4H).

Exemplul 163

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidă (1020-163)



20

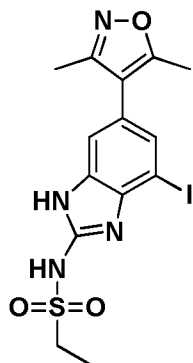
N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida a fost obținută utilizând acid (2-fenilpiridin-3-il)boric într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida din Exemplul 161, Etapa 3.

25 CLSM ($m/z + 1$) 486,3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,95 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 11,65 (s, 0H), 8,74 (dd, $J = 4,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7$, 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,26 (dt, $J = 4,3$, 2,9 Hz, 4H), 6,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,00-0,84 (m, 4H).

Exemplul 164

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidă (1020-164)

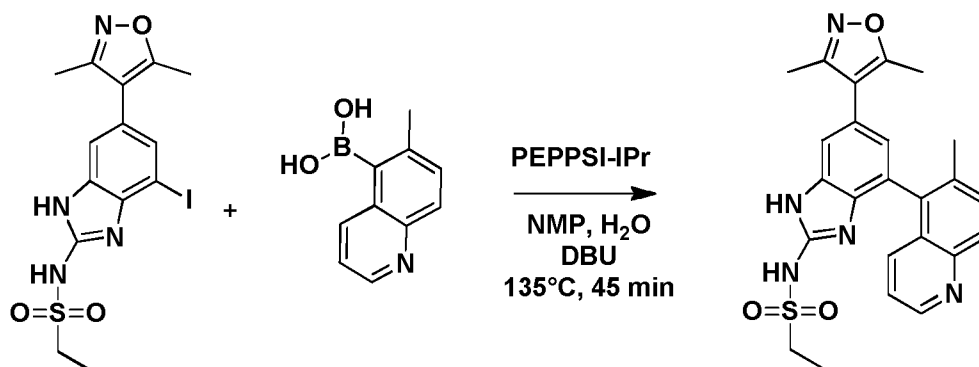
5 Etapa 1: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidei



10 Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidei
fost realizată într-o manieră similară cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidei prin utilizarea clorurii de etansulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM (m/z + 1) 447,0.

Etapa 2: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidei

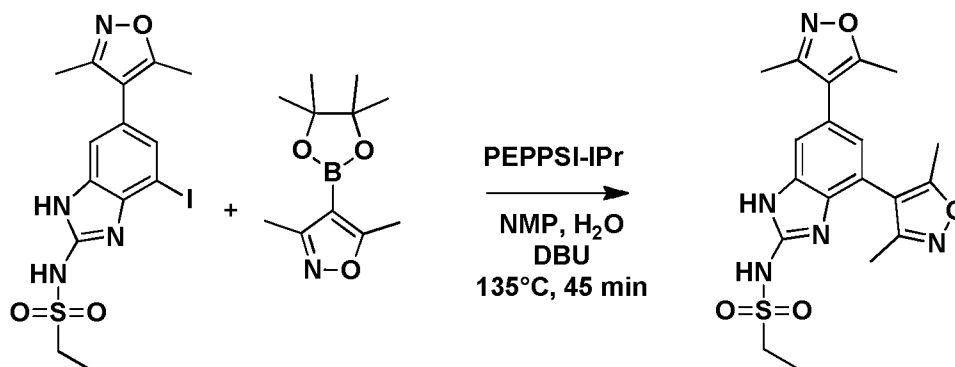


15 Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidă (50 mg, 0,11 mmol), acid 6-metilchinolin-5-ilboric (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,1 mL, 0,67 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) și 9 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45
20 de minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-au extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri, apoi s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai
întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidă.

25 CLSM (m/z + 1) 462,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (s, 2H), 8,83 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 8,5, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,95 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplul 165

30 N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidă (1020-165)

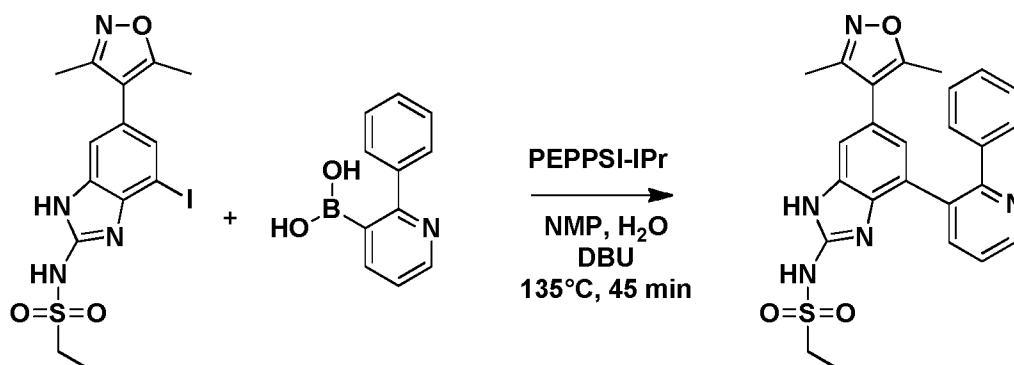


N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida a fost obținută utilizând 3,5-dimetil-4-(4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izoxazol într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida, Exemplul 164, Etapa 2.

CLSM ($m/z + 1$) 416,2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,97 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,02 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Exemplul 166

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamidă (1020-166)



N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida a fost obținută utilizând acid (2-fenilpiridin-3-il)boric într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida, Exemplul 164, Etapa 2.

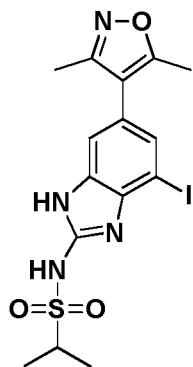
CLSM ($m/z + 1$) 474,3.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (s, 0H), 11,67-11,60 (m, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,97 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Exemplul 167

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidă (1020-167)

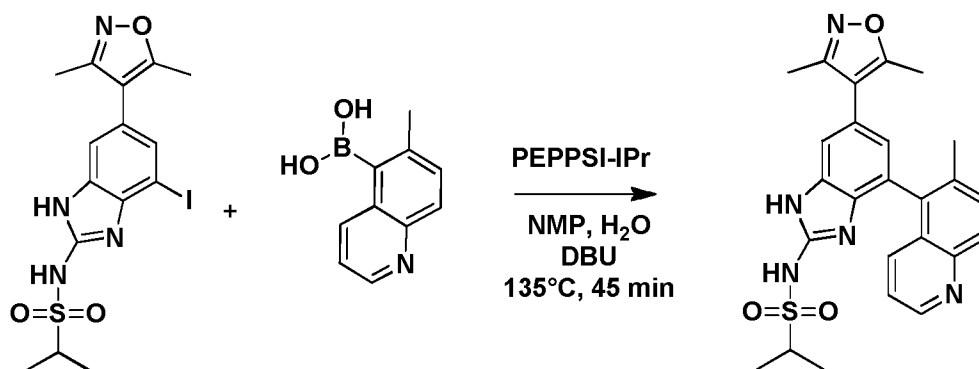
Etapa 1: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidei



- Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidei a fost realizată într-o manieră similară cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida prin utilizarea clorurii de propan-2-sulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM ($m/z + 1$) 461,1.

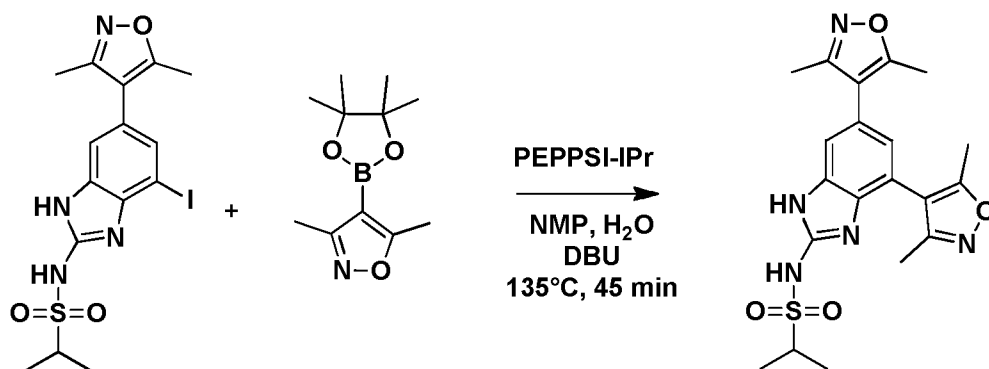
Etapă 2: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidei



- Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidă (50 mg, 0,11 mmol), acid 6-metilchinolin-5-ilboric (81,25 mg, 0,43 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,1 mL, 0,67 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) și 9 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45 minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), urmată de CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidă.
- CLSM ($m/z + 1$) 476,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,69 (s, 2H), 8,87 (dd, *J* = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,09 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 168

- N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidă (1020-168)

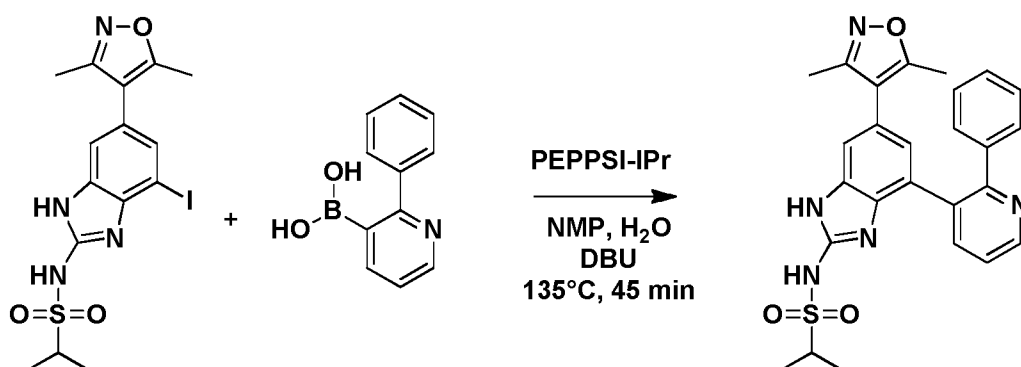


N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) propan-2-sulfonamida a fost obținut utilizând 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izoxazol într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida, Exemplul 167, Etapa 2.

CLSM ($m/z + 1$) 430,2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,97 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,13 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplul 169

- 10 N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamidă (1020-169)



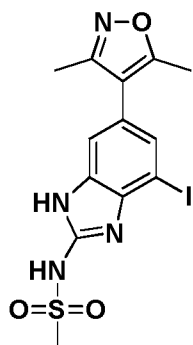
N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida a fost obținută utilizând acid (2-fenilpiridin-3-il)boric într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida, Exemplul 167, Etapa 2.

CLSM ($m/z + 1$) 488,4. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,85 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,75 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25 (dt, $J = 5,7, 2,2$ Hz, 4H), 6,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,10 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplul 170

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-170)

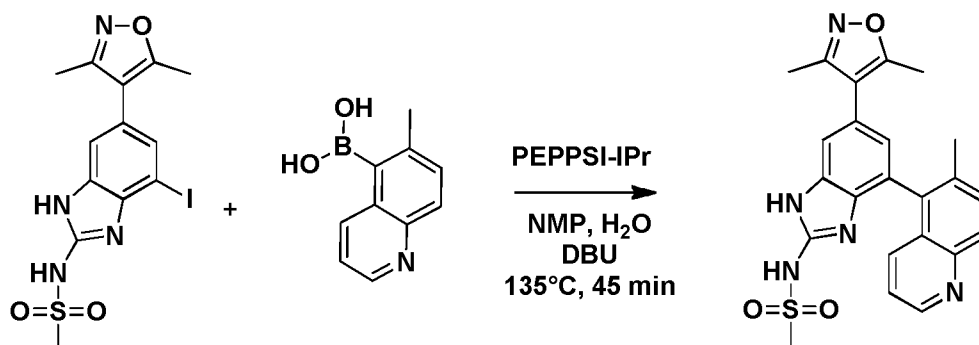
- 25 Etapa 1: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei



Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei a fost realizată într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida prin utilizarea clorurii de metansulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM ($m/z + 1$) 433,0.

Etapa 2: N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă

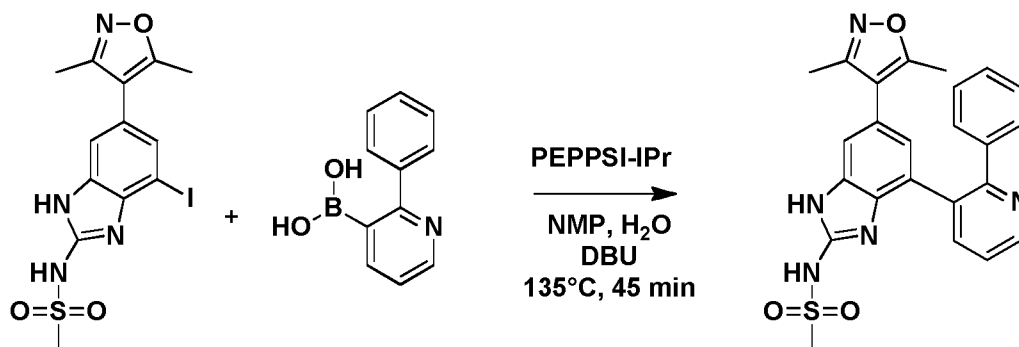


Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (90 mg, 0,21 mmol), acid 6-metilchinolin-5-ilboric (116,81 mg, 0,62 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă, catalizator PEPPSI-IPr (4,73 mg, 0,01 mmol) și 15 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45 de minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), urmată de CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă.

CLSM ($m/z + 1$) 448,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (s, 2H), 8,84 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 6H).

Exemplul 171

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-171)

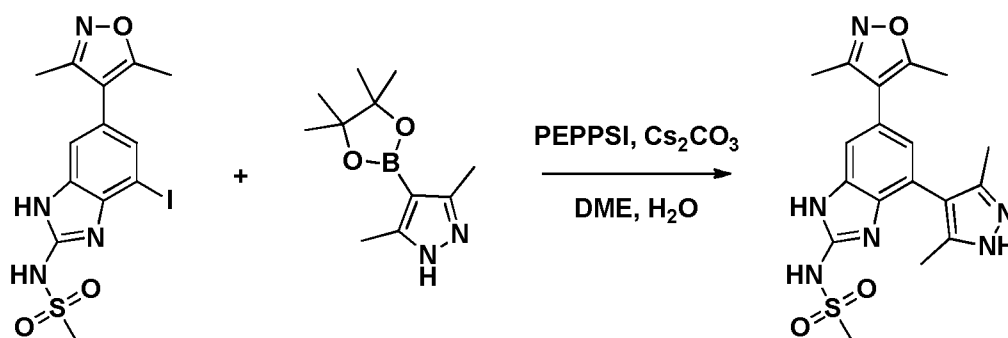


- N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida a fost obținută utilizând acid (2-fenilpiridin-3-il)boric într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida, Exemplul 170, Etapa 2.

CLSM ($m/z + 1$) 460,3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,75 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 7H), 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Exemplul 172

- N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-172)

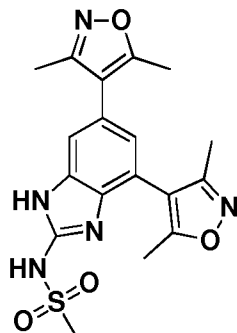


- Intr-un flacon cu microunde conținând N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (50 mg, 0,12 mmol), PEPPSI (16 mg, 0,023 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (77 mg, 0,35 mmol) și carbonat de cesiu (226 mg, 0,69 mmol) s-au adăugat 2 mL de DME și 1 mL de apă DI. Flaconul s-a plasat într-un cuptor cu microunde și s-a încălzit la 130°C timp de 30 de minute. După terminare, soluția s-a stins cu DI H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. SM. m/z 401,5 ($\text{M}+1$). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

Exemplul 173

- Obținerea N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei (1020-173)



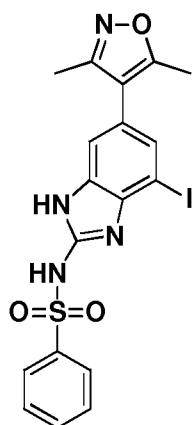
5 N-(4,6-bis(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 172, substituind 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolul cu 3,5-dimetil-4-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izoxazol.

$C_{18}H_{19}N_5O_4S$. MS m/z 402,1 ($M+1$). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Exemplul 174

10 N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidă (1020-174)

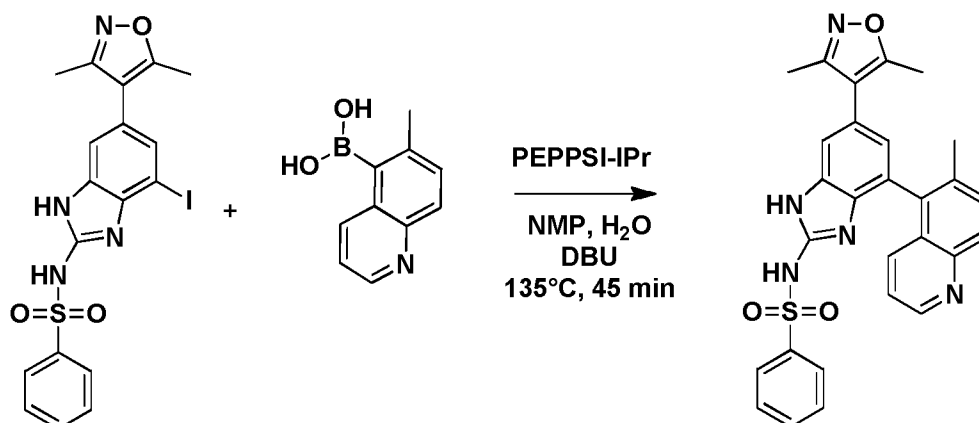
Etapa 1: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iod-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidei



15 Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidei s-a realizat într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropan-sulfonamida, utilizând clorură de benzensulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM ($m/z + 1$) 495,1.

20 Etapa 2: N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidă



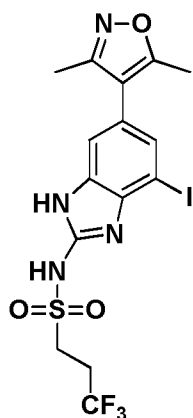
Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidă (50 mg, 0,11 mmol), acid 6-metilchinolin-5-ilboric (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabicielo[5,4,0]undec-7-enă (0,1 mL, 0,67 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) și 9 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45 de minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție salină. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), urmată de CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzensulfonamidă.

CLSM (m/z + 1) 510,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 2H), 8,84 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Exemplul 175

N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidă (1020-175)

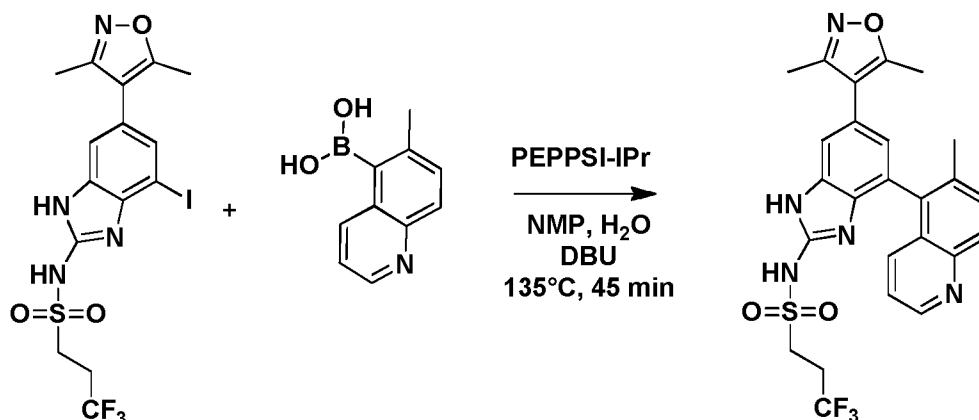
Etapă 1: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidei



Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidei s-a realizat într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropan-sulfonamida, utilizând clorură de 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM (m/z + 1) 515,0.

Etapă 2: Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidei



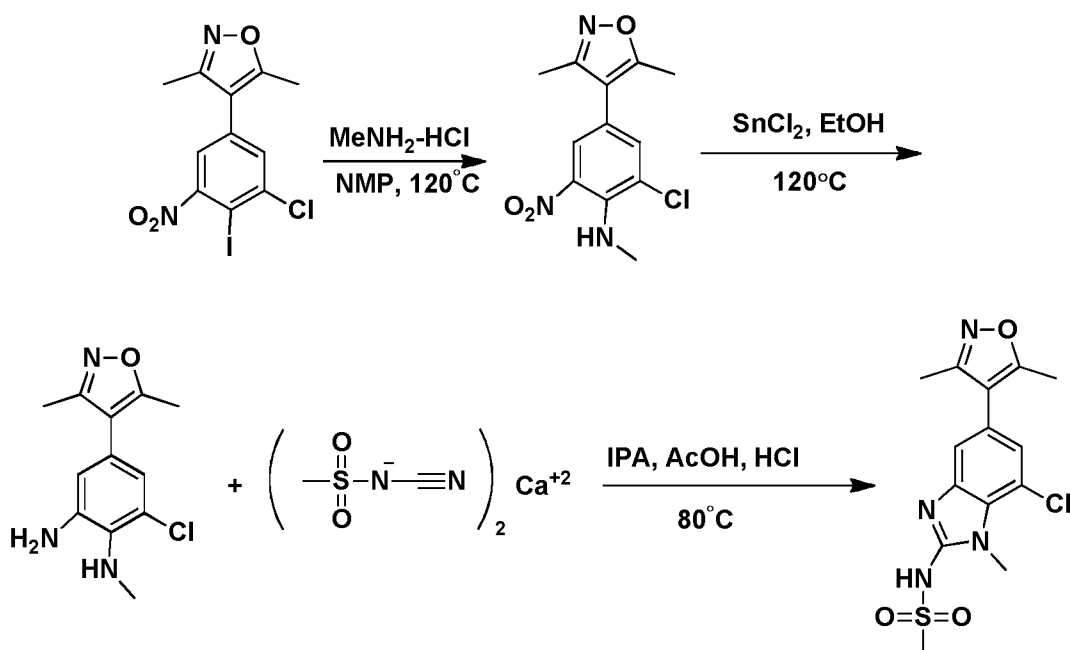
Intr-o fiolă cu microunde s-au combinat N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidă (50 mg, 0,1 mmol), acid 6-metilchinolin-5-ilboric (72,73 mg, 0,39 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,09 mL, 0,58 mmol), catalizator PEPPSI-IPr (6,63 mg, 0,01 mmol) și 9 mL de NMP/H₂O (în volum de 2:1) și s-a încălzit la 135°C timp de 45 de minute. După răcire, amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, apoi s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (DCM/EtOAc ca eluent), urmată de CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamidă.

CLSM (*m/z* + 1) 530,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,83 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64,98 (t, *J* = 11,1 Hz).

Exemplul 176

N-(5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-176)

20 Etapa 1: Obținerea 2-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilinei



4-(3-Cloro-4-iodo-5-nitrofenil)-3,5-dimetilizoxazol (4 g, 10,57 mmol) s-a preluat în 1-metil-2-pirolidinonă (10 mL) într-un vas sigilat. În acesta s-a adăugat hidroclorură de metilamină (1,43 g, 21,13 mmol) și trietilamină (5,89 mL, 42,27 mmol). Vasul s-a acoperit cu capac și s-a agitat la 120°C timp de 1 zi. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei și amestecul brut s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă și s-a extras 3x cu EtOAc. Straturile organice s-au spălat cu clorură de amoniu, apă, apoi soluție de săruri, s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscare sub presiune redusă pentru a se obține 2-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina ca un ulei roșu închis.

CLSM (m/z + 1) 281,9.

10 Etapă 2: Obținerea 6-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N1-metilbenzen-1,2-diaminei

2-Cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilină (3,3 g, 11,7 mmol), clorură stanoasă (6,66 g, 35,1 mmol) s-au amestecat în 100 mL de etanol într-un vas sigilat sub presiune și s-au încălzit la 120°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei înainte de a fi turnat în EtOAc/NaOH 1N agitate timp de 20 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu NaOH 1N, apă 2x și soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel, cu Hex/EtOAc ca eluent pentru a produce 6-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N1-metilbenzen-1,2-diamina ca un solid galben închis.

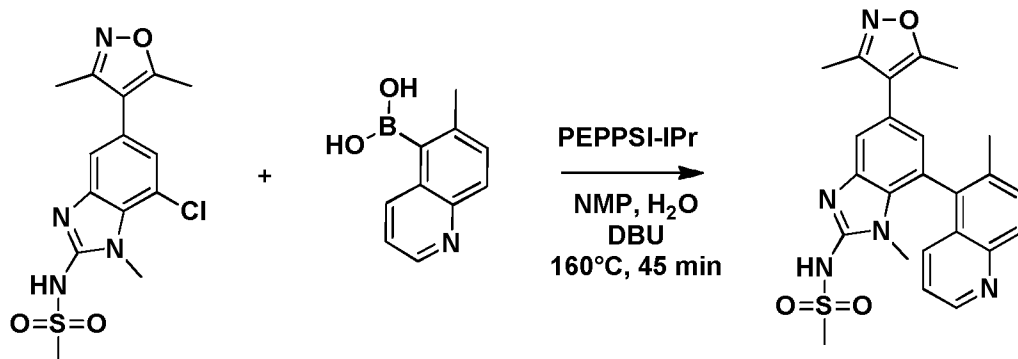
CLSM (m/z + 1) 252,2.

20 Etapă 3: Obținerea N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei din 6-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N1-metilbenzen-1,2-diamină

Obținerea N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei din 6-cloro-4-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N1-metilbenzen-1,2-diamină (420 mg, 1,67 mmol) s-a efectuat într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida prin utilizarea cianamidei de metansulfonil, Exemplul 161, Etapele 1-2.

CLSM (m/z + 1) 355,1.

25 Etapă 4: Obținerea N-(5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei



30

Obținerea N-(5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei s-a efectuat într-un mod similar cu obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamidei prin utilizarea N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei ca materie primă inițială și încălzirea amestecului de reacție la 160°C timp de 45 de minute.

35

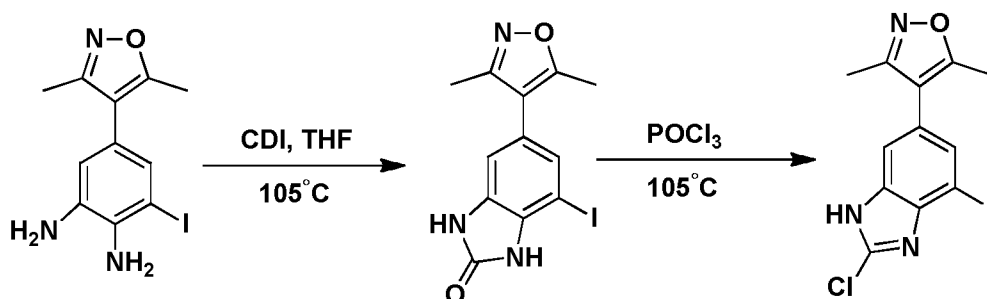
CLSM (m/z + 1) 462,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (dt, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 6H).

40

Exemplul 177

N-benzil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amină (1020-177)

Etapă 1: Obținerea 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onei



5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (2,5 g, 7,6 mmol) și 1,1'-carbonildiimidazol (2,71 g, 16,72 mmol) s-au adăugat la tetrahidrofuran (75 mL) într-un vas sigilat și s-au încălzit la 105°C, sub agitare, peste noapte. Amestecul de reacție s-a răcit, apoi s-a diluat în EtOAc/H₂O și s-a extras de 4x cu EtOAc. Straturile organice s-au spălat cu apă, soluție de săruri și s-au uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă, apoi s-au triturat cu EtOAc minimă și s-au filtrat pentru a produce solidele. Procesul s-a repetat și solidele s-au combinat pentru a obține 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onă.

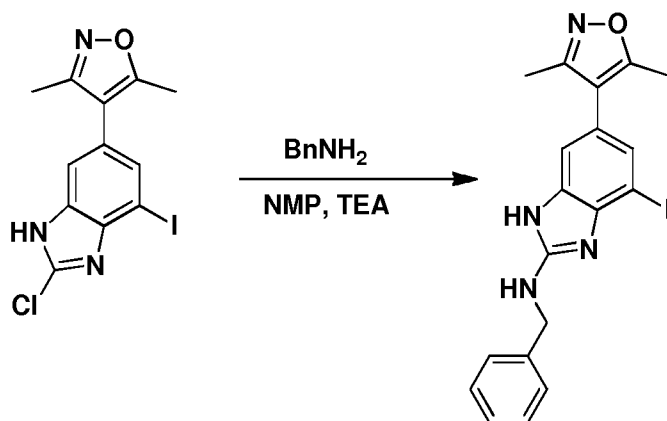
CLSM (m/z + 1) 356,0.

10 Etapa 2: Obținerea 4-(2-cloro-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolului

6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-onă (4,5 g, 12,67 mmol) s-a preluat în 100 mL de POCl₃ și s-a încălzit la 105°C peste noapte. A doua zi POCl₃ s-a îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul rezultat s-a azeotropat apoi 2x cu DCM pentru a se obține un solid maro-gălbui. Amestecul brut s-a diluat în EtOAc și apă și s-a extras 3x cu EtOAc. Straturile organice s-au spălat cu apă, apoi soluție apoasă, bicarbonat de sodiu, soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat apoi pe sulfat de sodiu și s-au evaporat până la uscare sub presiune redusă pentru a produce 4-(2-cloro-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM (m/z + 1) 374,0 / 376,0.

15 Etapa 3: N-benzil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amină

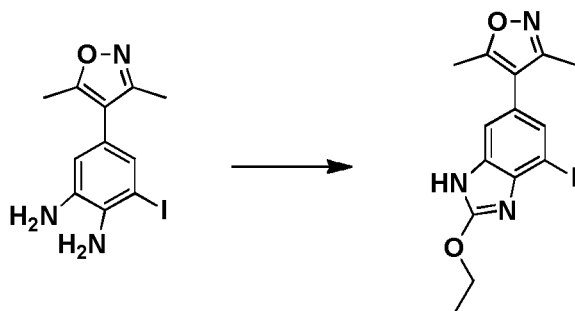


20 4-(2-Cloro-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (800 mg, 2,14 mmol) s-a dizolvat în 1-metil-2-pirolidinonă (25 mL) și la acest amestec s-a adăugat benzilamină (1,88 mL, 17,14 mmol) și trietilamină (1 mL, 7,17 mmol). Amestecul de reacție s-a sigilat într-un vas de presiune și s-a încălzit la 120°C timp de 1 zi. La acest moment reacția s-a răcit, apoi s-a diluat în EtOAc / clorură de amoniu ap., s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu clorură de amoniu 2x, apă 2x, soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a fi evaporat până la uscare sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie rapidă utilizând Hex/EtOAc ca eluent pentru a obține N-benzil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amină.

CLSM (m/z + 1) 445,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,34 (ddd, *J* = 33,2, 23,7, 7,0 Hz, 5H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

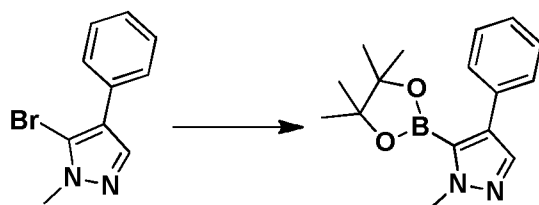
30 **Exemplul 178**

4-(2-Etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-178)

Etapa 1:

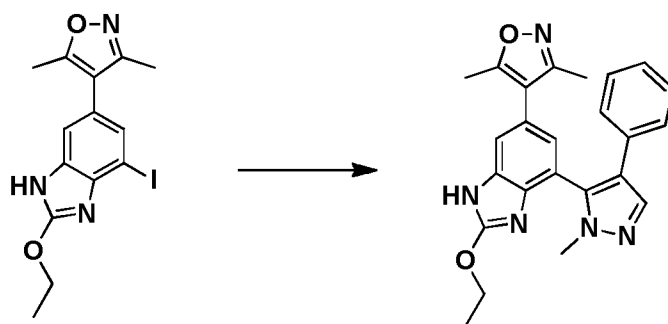
- 5 5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-3-iodobenzen-1,2-diamină (1g, 3 mmol) s-a dizolvat în tetraetilortocarbonat (2 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 130°C peste noapte. Apoi solventul s-a evaporat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană combi-flash pentru a obține 1,1 g de 4-(2-etoxi-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$C_{14}H_{14}N_3O_2$. 384,1 (M+1).

Etapa 2:

- 10 5-Bromo-1-metil-4-fenil-1H-pirazol (87 mg, 0,37 mmol) și ester pinacolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (373 mg, 1,47 mmol) s-a adăugat la un 1,4-dioxan (2 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,037 mmol) și acetat de potasiu (181 mg, 1,85 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu acetat de etil (100 mL), s-a spălat cu soluție de săruri (50mL 2x). Solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie în coloană combi-flash (produsul a apărut la 45% EtOAc/Hexan) pentru a obține 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.
- 15

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

Etapa 3:

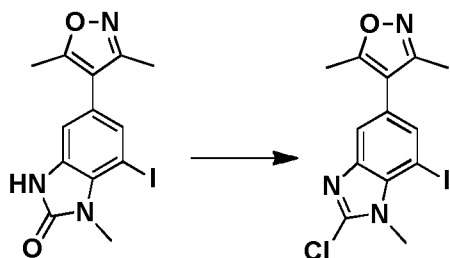
- 20 4-(2-Etoxi-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (100 mg, 0,26 mmol) și 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (37 mg, 0,13 mmol) s-au adăugat la un amestec de solvent de 1,2-dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPPSI-IPR (18 mg, 0,026 mmol) și CS_2CO_3 (127 mg, 0,39 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 130°C în reactor cu microunde timp de 30 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a filtrat și solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă (0-100% CH_3CN/H_2O) pentru a produce 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.
- 25

$C_{24}H_{23}N_5O_2$. 414,5 (M+1). 1H RMN (400MHz, 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), 4,18 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Exemplul 179

- 5 4-(2-Izopropoxi-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-179)

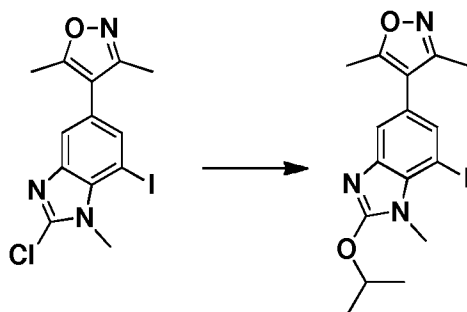
Etapa 1:



- 10 5-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-onă (48mg, 0,13 mmol) s-a adăugat la $POCl_3$ (0,1 mL) într-un balon cu fund rotund și s-a încălzit la $80^\circ C$ peste noapte. Apoi $POCl_3$ s-a evaporat; reziduul s-a dizolvat în acetat de etil, s-a spălat cu $NaHCO_3$, stratul organic s-a uscat pe $MgSO_4$, s-a filtrat și apoi s-a evaporat. Reziduul s-a uscat pe pompă cu vid înalt pentru a obține 69 mg de produs brut 4-(2-cloro-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol.

- 15 $C_{13}H_{11}ClN_3O$. 388,1 (M+1).

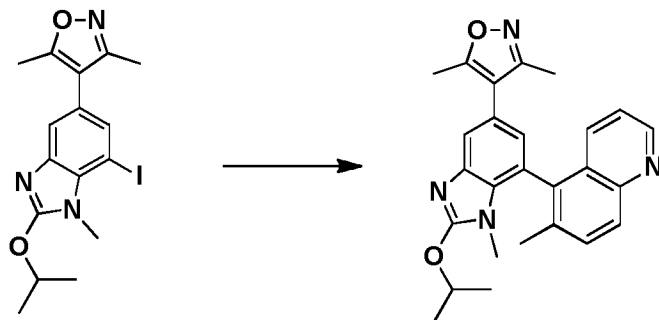
Etapa 2:



- 20 4-(2-Cloro-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (46 mg, 0,12 mmol) s-a dizolvat în izopropanol (2 mL), la soluție s-a adăugat izoproponoxid de sodiu (195 mg, 2,4 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la $80^\circ C$ timp de 2 ore. Apoi solventul s-a evaporat și reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă pentru a obține 14 mg de 4-(7-iodo-2-izopropoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$C_{16}H_{18}IN_3O_2$. 412,1 (M+1).

Etapa 3:

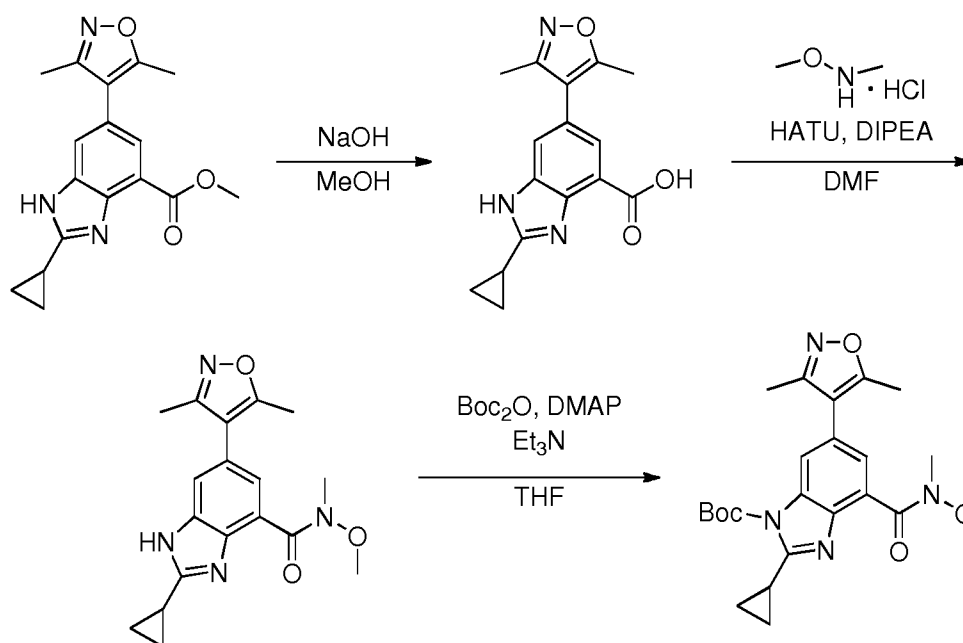


4-(7-Iodo-2-izopropoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (13mg, 0,03 mmol) și acid (6-metilchinolin-5-ii)boric (26 mg, 0,14 mmol) s-au adăugat la un amestec de solvent de 1,2-dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPPSI-DPI (3 mg, 0,004 mmol) și CS_2CO_3 (52 mg, 0,16 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 130°C în reactor cu microunde timp de 30 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a filtrat și solventul organic s-a evaporat, iar reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă (0-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) pentru a produce 4-(2-izopropoxi-1-metil-7-(6-metilchinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. 427,5 (M+1). ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 4,0$, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,37-1,34 (m, 6H).

Exemplul 180

(4-Clorofenil)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-180)



Etapa 1:

Din Exemplul 101, etapa 4, metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (500 mg, 1,61 mmol) s-a dizolvat în MeOH (5 mL) și NaOH (2M, 1,6 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a neutralizat apoi la pH-7 cu HCl 1N și precipitatul s-a colectat prin filtrare in vid pentru a obține acid 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilic (329 mg, 69%) sub forma unei pulberi albe.

Etapa 2:

Acid 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilic (284 mg, 0,95 mmol) în DMF (10 mL) cu HATU (581mg, 2 mmol) timp de 15 minute, apoi s-a adăugat sare de HCl de N,O-dimetilhidroxilamină (0,28g, 3 mmol) și trietilamină (0,53 mL, 4 mmol), agitate la temperatura camerei peste noapte. S-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție de săruri, s-a re-extras cu acetat de etil de 4 ori, solventul organic s-a evaporat, s-a purificat cu coloană Combi-Flash, produsul a apărut la 100% EtOAc, randament cantitativ de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamidă.

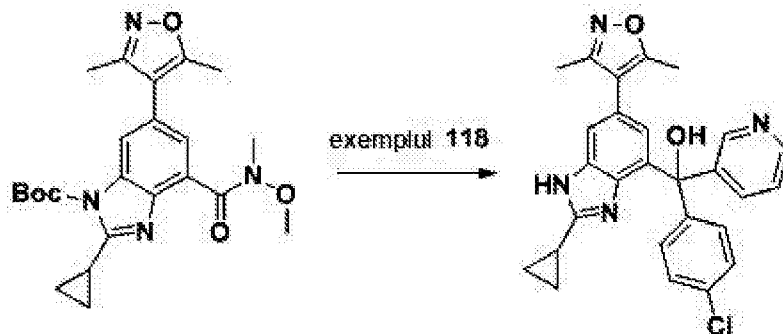
Etapa 3:

2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamidă (500mg, 1,47 mmol) s-a dizolvat în THF, la soluție s-a adăugat bicarbonat de di-terț-butil (641mg, 2,94 mmol), N,N-diizopropiletilamină (0,77 mL, 4,14 mmol) și 4-(dimetilamino)piridină (36 mg, 0,29 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 30 de

minute, reacția a fost completă. S-a diluat cu acetat de etil, s-a spălat cu soluție de săruri, s-a evaporat solventul organic, s-a purificat cu coloană Combi-Flash. Produsul a apărut la 70% EtOAc/Hexan pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul (563 mg, 87%) sub forma unui solid alb.

5

Etapele 4 și 5:



(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat în mod similar celui din Exemplul 112, utilizând clorură de 4-clorofenilmagneziu în loc de clorură de fenilmagneziu.

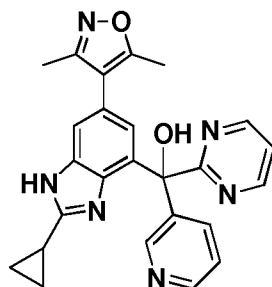
10

$C_{27}H_{23}ClN_4O_2$ 471,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (dd, $J = 15,4, 3,5$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 27,1$ Hz, 5H).

Exemplul 181

15

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-181)



(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat în mod similar celui din Exemplul 112, utilizând bromură de 3-piridilmagneziu în loc de clorură de fenilmagneziu în Etapa 1 și 2-pirimidinillitiu în Etapa 2.

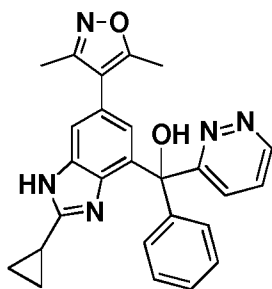
20

$C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,69-8,57 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 10,6, 5,7$ Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 28,3$ Hz, 4H).

Exemplul 182

25

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridazin-3-il)metanol (1020-182)

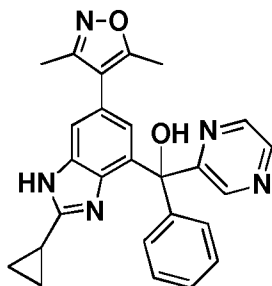


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat in mod similar celui din Exemplul 112, utilizand 2-piridazinlitu in Etapa 2.

- 5 $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32-9,14 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (s, 4H).

Exemplul 183

- 10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirazin-2-il)metanol (1020-183)

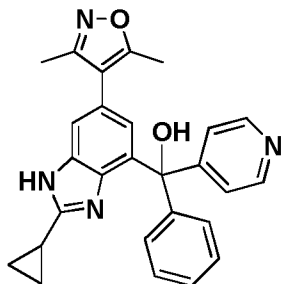


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat in mod similar celui din Exemplul 112, utilizand 2-pirazinilitium in Etapa 2.

- 15 $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 6,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 24,7$ Hz, 4H).

Exemplul 184

- 20 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridin-4-il)metanol (1020-184)

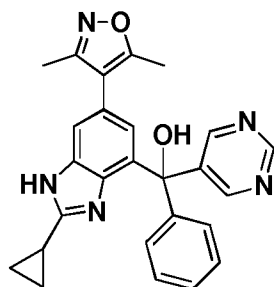


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat in mod similar celui din Exemplul 112, utilizand 4-piridinilitiu in Etapa 2.

- 25 $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 438,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70-8,64 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,32 (br, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,25 (br, 2H).

Exemplul 185

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol (1020-185)

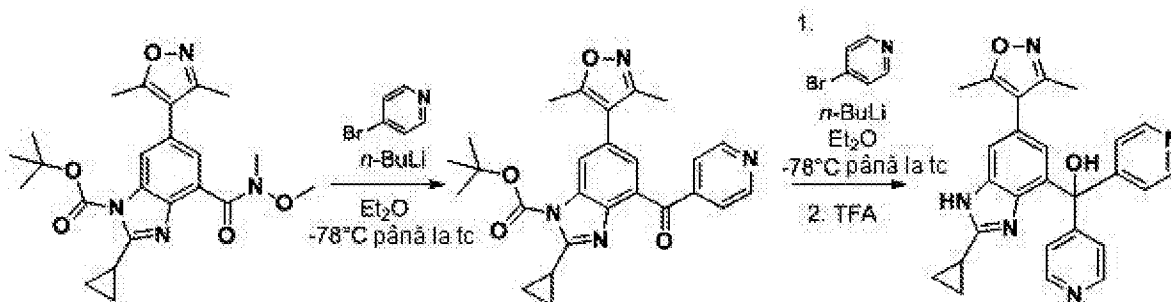


- 5 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanolul s-a sintetizat in mod similar celui din Exemplul 112, utilizand 5-pirimidinilitiu in Etapa 2.

10 $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,47-7,23 (m, 6H), 6,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 24,4$ Hz, 4H).

Exemplul 186

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanol (1020-186)



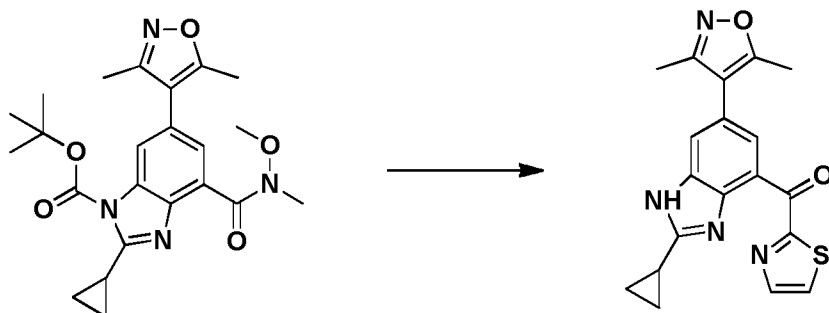
- 15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanolul s-a sintetizat utilizand 4-brompiridină în eter într-o manieră similară celei din Exemplul 112, Etapele 1-2.

20 $C_{26}H_{23}N_5O_2$. SM. 438,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,56 (td, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

Exemplul 187

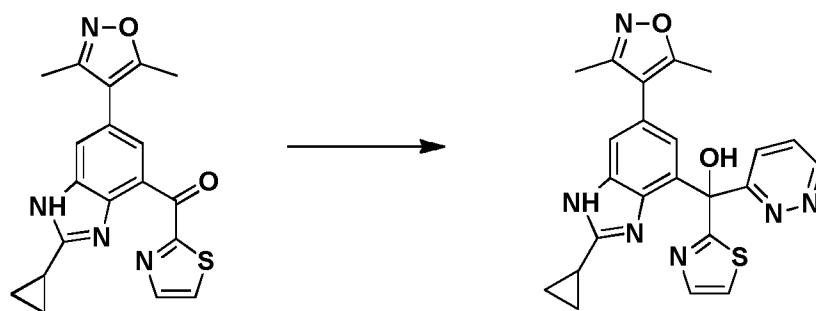
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-187)

Etapa 1:



Tiazol (0,35g, 4 mmol) s-a dizolvat în 5 mL de THF, s-a plasat balonul de reacție în baie de gheață uscată-acetonă la -78°C , la soluția limpede s-a adăugat nBuLi (2,55mL, 1,6 M în Hexan), amestecul de reacție s-a agitat la -78°C timp de 1 oră, apoi s-a adăugat soluție de terț-butil2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat în 2 mL de THF la amestecul de reacție de mai sus la -78°C . Temperatura s-a crescut lent la temperatura camerei, s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat cu combi-flash pentru a obține 500 mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (tiazol-2-il)metanonă.

Etapa 2:



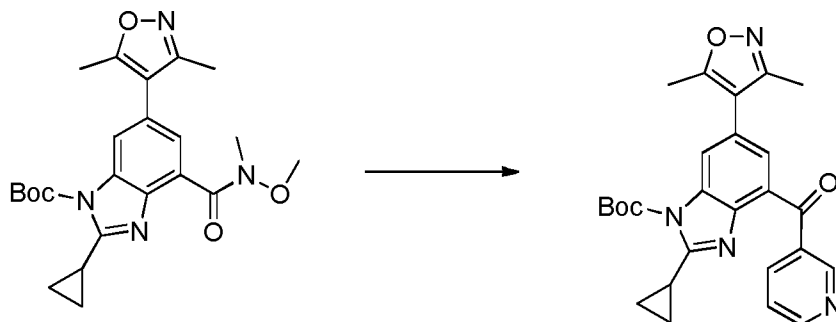
Piridazină (52mg, 0,65 mmol) s-a dizolvat în 2 mL de THF, s-a plasat balonul de reacție în baie de gheață uscată-acetonă la -78°C , la soluția limpede s-a adăugat TMP-MgCl-LiCl (0,365 mL, 1,0 M în hexan/toluen), s-a lăsat să se încălzească până la temperatura de 0°C . Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C timp de 30 de minute, la amestecul de reacție s-a adăugat (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (tiazol-2-il) metanonă (50mg, 0,1 mmol) în THF la 0°C și s-a agitat timp de 1 oră și apoi s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins cu apă, s-a extras cu acetat de etil, s-a evaporat solventul organic, apoi s-a purificat cu CLPI prep. Apoi s-a adăugat 1 mL de TFA la fracțiunea CLPI pură a produsului și s-a evaporat solventul la 50°C , reziduul s-a purificat din nou cu CLPI preparativă pentru a obține 13 mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. 445,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,29-9,17 (m, 1H), 8,07-7,82 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,63 (tt, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H).

Exemplul 188

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilizoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-188)

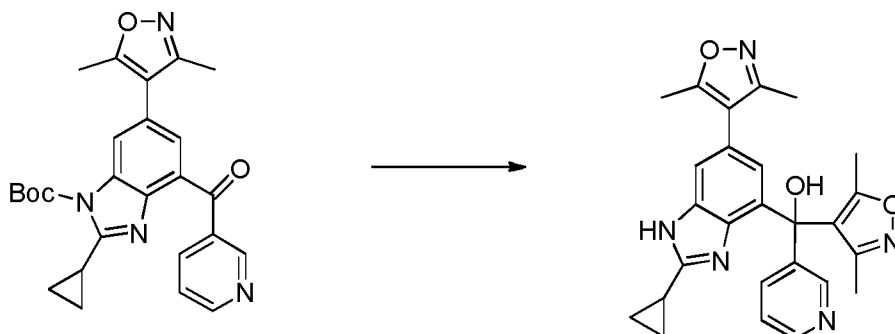
Etapa 1: terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



La o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (300 mg, 0,68 mmol) in THF (30 mL) s-a adăugat o soluție de 3-piridinilMgCl (2 echiv.) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1oră. La soluție s-a adăugat 3-piridinilMgCl (2 echiv.) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 min. S-a adăugat suplimentar 0,25 mmol de 3-piridinilMgCl și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. NH₄Cl ap. s-a adăugat și amestecul s-a extras cu acetat de etil (200 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-100% EtOAc in hexan) pentru a se obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

C₂₆H₂₆N₄O₄. SM. m/z 459,0. ¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 8,92 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 2,76 (ddd, *J* = 8,0, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,73 (s, 9H), 1,08-0,95 (m, 4H).

Etapa 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilizoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol

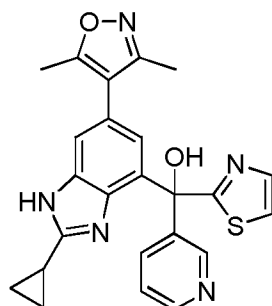


La o soluție de 3,5-dimetilizoxazol (446 mg, 2 mmol) in THF (5 mL) s-a adăugat butilitiu (96 mg, 1,5 mmol, 1,6 M în THF) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. La soluție s-a adăugat o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (69 mg, 0,15 mmol) in THF (3 mL) la -78°C și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. H₂O (0,5 mL) s-a adăugat și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore. EtOAc (100 mL) s-a adăugat. Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-5% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a se obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilizoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol.

C₂₆H₂₅N₅O₃. MS m/z 456,2 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 8,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 4H).

Exemplul 189

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-189)

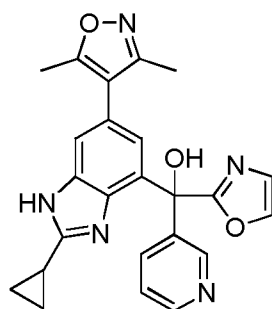


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanolul s-a sintetizează utilizând tiazol într-o manieră similară cu cea din Exemplul 188.

- 5 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol: $C_{24}H_{21}N_5O_2S$. MS m/z 444,1 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (d, J = 8,1Hz, 4H).

Exemplul 190

- 10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol (1020-190)

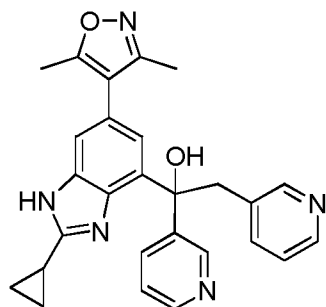


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanolul s-a sintetizat utilizand oxazol intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 188.

- 15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol: $C_{24}H_{21}N_5O_3$. MS m/z 428,1 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52-8,41 (m, 1H), 8,10-7,84 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,9 Hz, 4H).

Exemplul 191

- 20 1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol (1020-191)



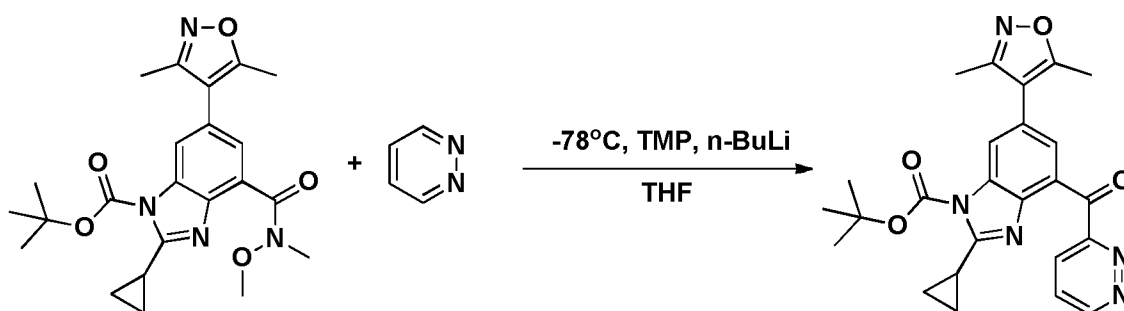
1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanolul s-a sintetizat utilizand 3-picolină în mod similar cu Exemplul 188.

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol: $C_{27}H_{25}N_5O_2$. MS m/z 452,1 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,77-8,63 (m, 2H), 8,55-8,44 (m, 2H), 8,14 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 15,5, 8,2, 5,4$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 10,0, 1,3$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,50 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,32 (td, $J = 6,9, 6,3, 3,9$ Hz, 2H).

Exemplul 192

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-192)

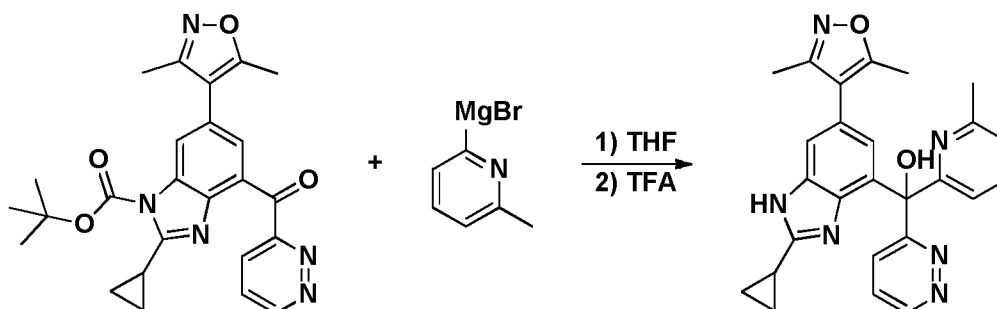
10 Etapă 1: Obținerea tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(piridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



15 Intr-un balon uscat la flacără conținând THF și 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (1,6 mL, 9,6 mmol) la $-78^\circ C$, n-BuLi (5,9 mL, 9,5 mmol, 1,6 M) s-a adăugat în picături. După 15 minute de agitare, Piridazină (0,66 mL, 9,1 mmol) s-a adăugat. Soluția s-a lăsat să se agite timp de 15 minute, după care s-a adăugat tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (500 mg, 1,1 mmol). Soluția s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute, apoi s-a îndepărtat din baia de răcire și s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După terminare, soluția s-a stins cu DI H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat in vid și s-a purificat prin cromatografie rapidă în coloană pentru a se obține tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(piridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (270 mg, randament 52%).

25 $C_{25}H_{25}N_5O_4$. SM. m/z 460,5 (M+1).

Etapă 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanolului



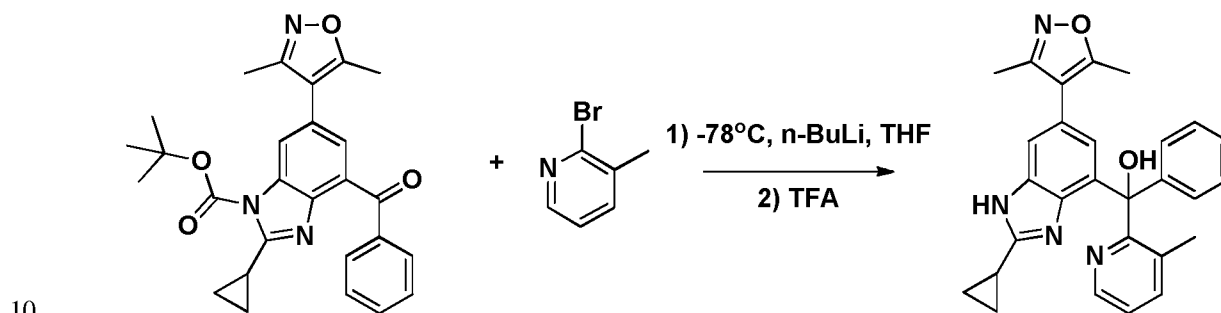
30 Intr-un balon uscat la flacără conținând tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(piridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,11 mmol) s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (1,3 mL, 0,33 mmol, 0,25 M). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. După terminare, soluția s-a stins cu DI H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat in vid și s-a purificat

prin cromatografie în coloană pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$. SM. m/z 443,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 4H).

Exemplul 193

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanolului (1020-193)

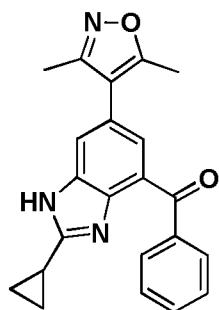


Utilizând intermediarul din Exemplul 112, etapa 1, într-un balon uscat la flacără conținând THF și 2-bromo-3-metilpiridină (56 mg, 0,33 mmol) s-a adăugat n-BuLi (0,41 mL, 6,6 mmol) în picături la $-78^\circ C$. Soluția s-a lăsat să se agite timp de 15 minute, după care s-a adăugat terț-butil 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,11 mmol) în 2 mL de THF. Soluția s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După terminare, soluția s-a stins cu $DI H_2O$ și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat în vid și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$. SM. m/z 451,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (d, $J = 18,5$ Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H).

Exemplul 194

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanonei (1020-194)

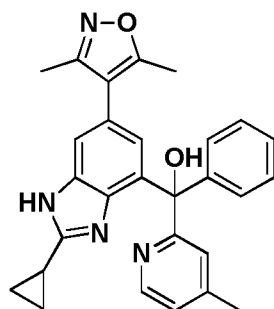


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona s-a obținut din Exemplul 193. În acest caz, materia primă inițială deprotejată s-a recuperat și s-a caracterizat.

$C_{22}H_{19}N_3O_2$. SM. m/z 358,4 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,67 (dd, $J = 18,5, 11,1$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H).

Exemplul 195

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanolului (1020-195)

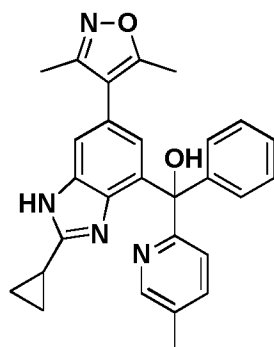


- 5 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanolul s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 193, substituind 2-bromo-3-metilpiridina cu 2-bromo-4-metilpiridină.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$. SM. m/z 451,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, J = 37,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 51,4 Hz, 1H), 7,49-7,03 (m, 8H), 6,78 (d, J = 63,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 0,95 (s, 4H).

Exemplul 196

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanolului (1020-196)

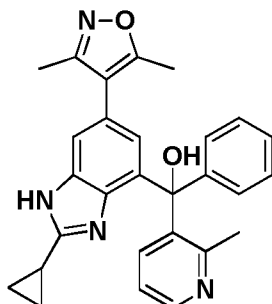


- 15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanolul s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 193, substituind 2-bromo-3-metilpiridina cu 2-bromo-5-metilpiridină.

$C_{28}H_{26}N_4O_2$. SM. m/z 451,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,45-7,19 (m, 7H), 6,33 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,11 (dd, J = 18,3, 7,0 Hz, 4H).

Exemplul 197

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanolului (1020-197)

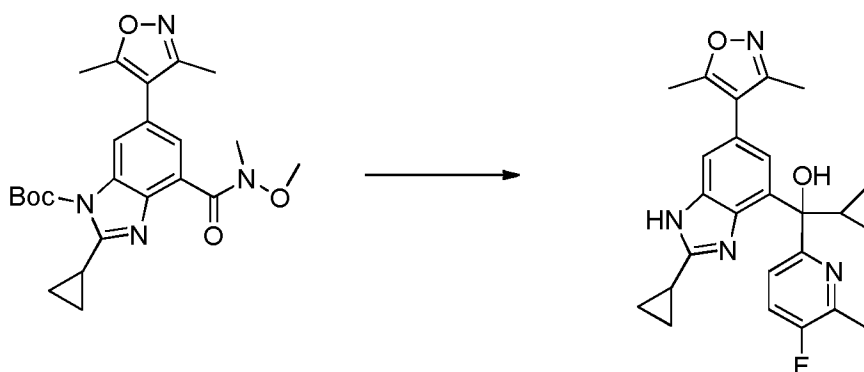


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanolul s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 193, substituind 2-bromo-3-metilpiridina cu 3-bromo-2-metilpiridină.

- 5 $C_{28}H_{26}N_4O_2$. SM. m/z 451,5 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (dt, $J = 16,0, 7,6$ Hz, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,10, .89 (m, 4H).

Exemplul 198

- 10 1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1020-198)



Etapa 1:

- La o soluție de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridină (345 mg, 1,82 mmol) în toluen (4 mL) s-a adăugat $IPrMgCl/LiCl$ (0,187 g, 1,8 mmol, 1M în THF) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. La soluție s-a adăugat *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,227 mmol) în THF (2 mL) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția s-a spălat cu soluție apoasă de NH_4Cl și soluție de săruri, s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH în CH_2Cl_2 , apoi 0-60% EtOAc în hexan) pentru a obține intermediarul de cetonă (30 mg) care s-a dizolvat în 2-metil-THF (2 mL) pentru reacția următoare.

Etapa 2:

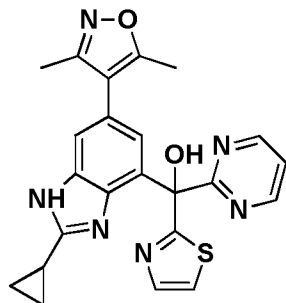
- La o soluție de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridină (93 mg, 0,49 mmol) în toluen (4 mL) s-a adăugat $IPrMgCl/LiCl$ (50 mg, 0,49 mmol, 1M în THF) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. La soluție s-a adăugat o soluție de cetonă obținută mai sus și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția s-a spălat cu soluție apoasă de NH_4Cl și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH în CH_2Cl_2 , apoi 0-60% EtOAc în hexani) pentru a obține produsul protejat prin N-Boc care s-a dizolvat în THF (2 mL), TFA (2 mL) și apă (0,1 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol.

- 35 $C_{25}H_{27}FN_4O_2$. MS m/z 435,2 ($M+1$). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,72 (ddd, $J = 8,7, 3,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,18 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,67 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,51 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61-

1,49 (m, 2H), 1,40 (dddd, $J = 14,2, 7,4, 5,6, 3,9$ Hz, 2H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Exemplul 199

5 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-199)

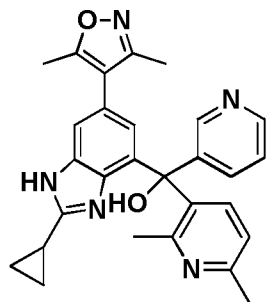


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanolul s-a sintetizat intr-un mod similar cu cel din Exemplul 198.

10 $C_{23}H_{20}N_6O_2S$. 445,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 2H).

Exemplul 200

15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanol (1020-200)

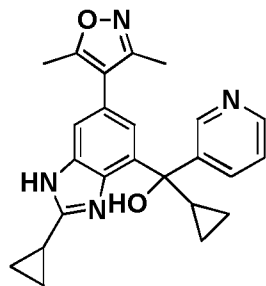


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanolul s-a sintetizat intr-un mod similar cu cel din Exemplul 198.

20 $C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,31 (bs, 1H), 6,88 (bs, 2H), 6,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,13-1,01 (m, 4H).

Exemplul 201

Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-201)

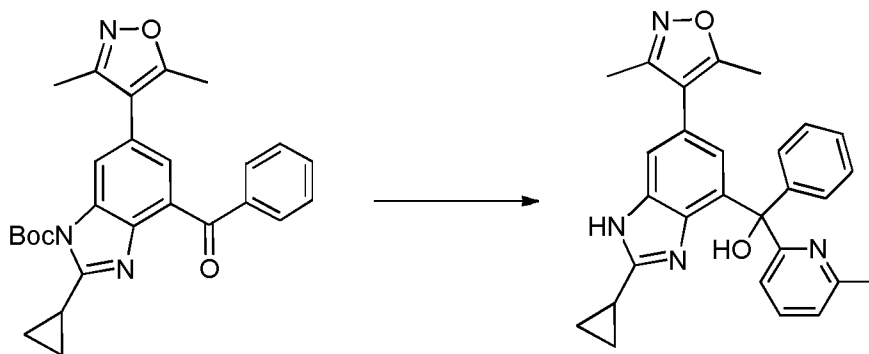


Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanolul s-a sintetizat într-un mod similar cu cel din Exemplul 198.

$C_{24}H_{24}N_4O_2$. 401,1 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 1H), 8,42 (tt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,74 la 0,65 (m, 4H).

Exemplul 202

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-202)

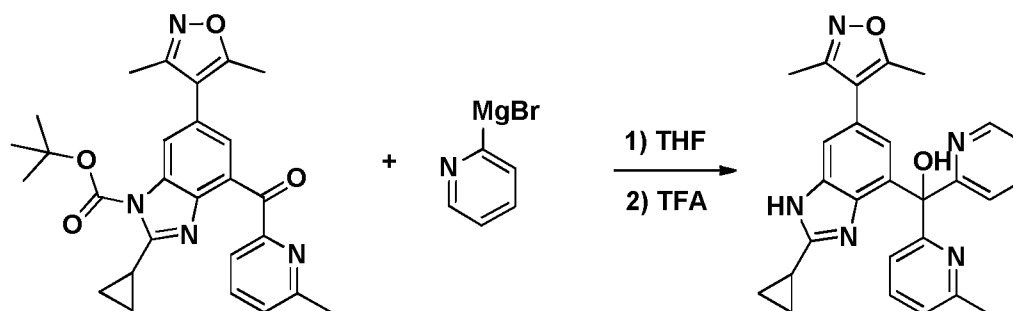


Intr-un balon care conține terț-butil 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (5 mL) și la acesta s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (2,6 mL, 0,66 mmol, 6 echiv., THF 0,25 M, Rieke Metals). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (ca racemat).

CLSM ($m/z + 1$) 467,23.

Exemplul 203

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanolului (1020-203)



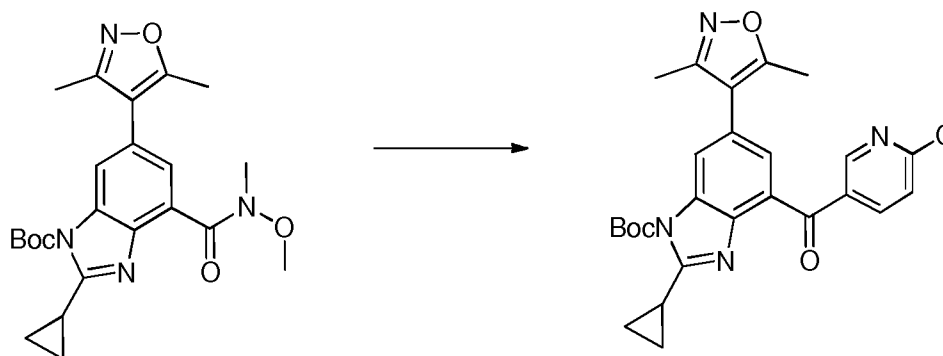
Intr-un balon uscat la flacără conținând THF și terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilpicolinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (45 mg, 0,095 mmol) s-a adăugat bromură de (piridin-2-il)magneziu (2,3 mL, 0,57 mmol). Soluția s-a lăsat să se agite timp de 1 oră.
 5 După terminare, soluția s-a stins cu DI H₂O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat în vid și s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanol.
 10

C₂₇H₂₅N₅O₂. SM. m/z 452,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,18 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,9 Hz, 4H).

15 Exemplul 204

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-204)

Etapă 1: Terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat

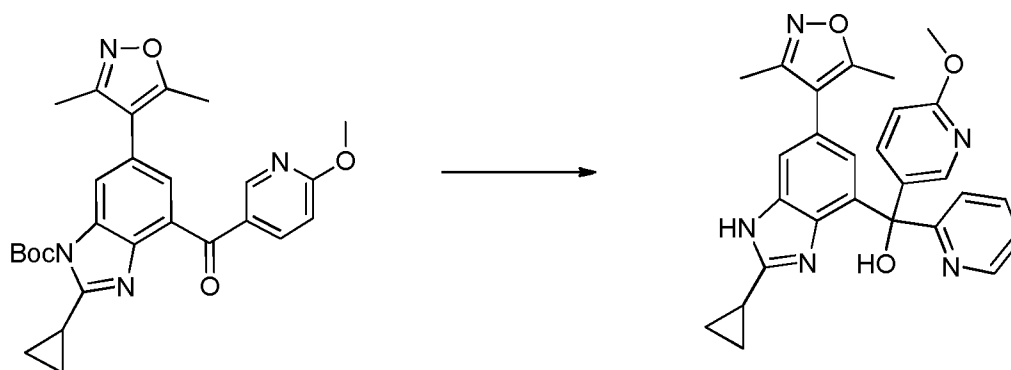


20

Un balon conținând 5-bromo-2-metoxipiridină (705 μL, 5,45 mmol, 4 echiv.) și MeTHF (10 mL) s-a răcit la -78°C înainte de a adăuga BuLi (3,41 mL, 5,45 mmol, 4 echiv.). După 30 min, terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (600 mg, 1,36 mmol, 1 echiv.) dizolvat in MeTHF (4 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Cromatografia în coloană rapidă a condus la obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului (325 mg, 49%, 7/3 EtOAc/Hex).
 25

30 CLSM (m/z + 1) 489,48.

Etapă 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol

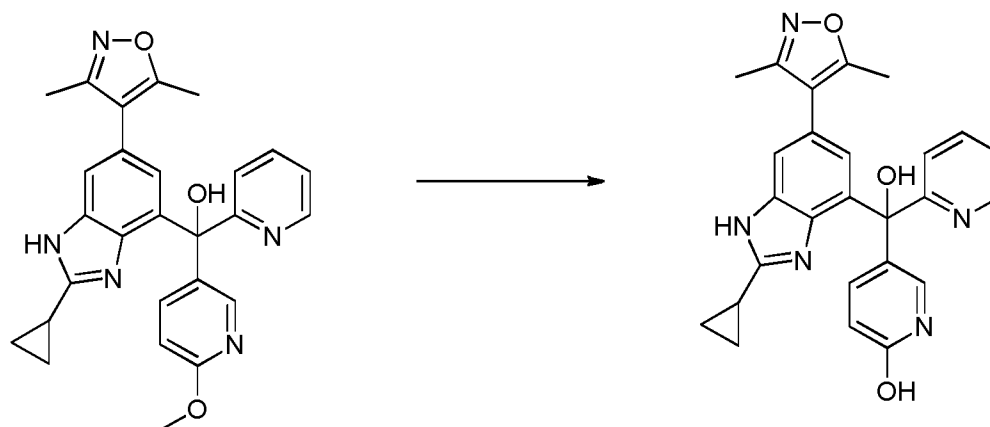


Intr-un balon care conține 2-bromopiridină (110 μ L, 1,15 mmol, 8 echiv.) s-a adăugat MeTHF (5 mL) și la acesta s-a adăugat lent BuLi (720 μ L, 1,15 mmol, 8 echiv.) la -78°C . După 45 de minute, terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (70 mg, 0,14 mmol, 1 echiv.) dizolvat în MeTHF (2 mL) s-a adăugat încet la reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (ca racemat).

CLSM ($m/z + 1$) 468,23. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,99-7,80 (m, 2H), 7,72 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 2H), 1,45-1,26 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -78,08.

Exemplul 205

5-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (1020-205)



20

Intr-o fiolă cu microunde conținând (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (35 mg, 0,075 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (5 mL) și la acesta s-a adăugat HCl (1 mL, 1N). Amestecul de reacție s-a încălzit la 100°C timp de 30 min. După completare, amestecul de reacție s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 5-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (ca racemat).

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,92 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,98

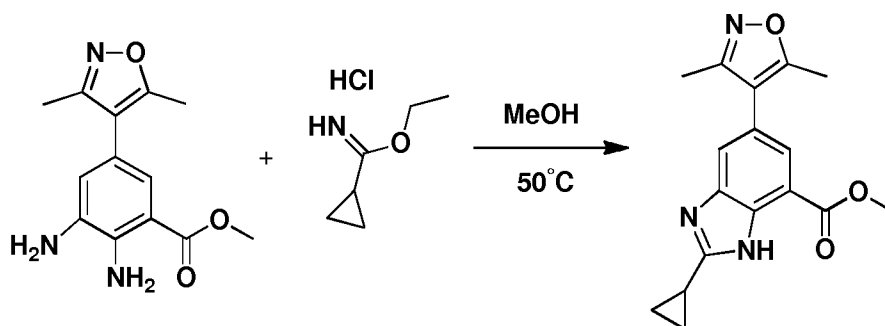
30

(s, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,63-1,45 (m, 2H), 1,45-1,17 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,94.

Exemplul 206

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-206)

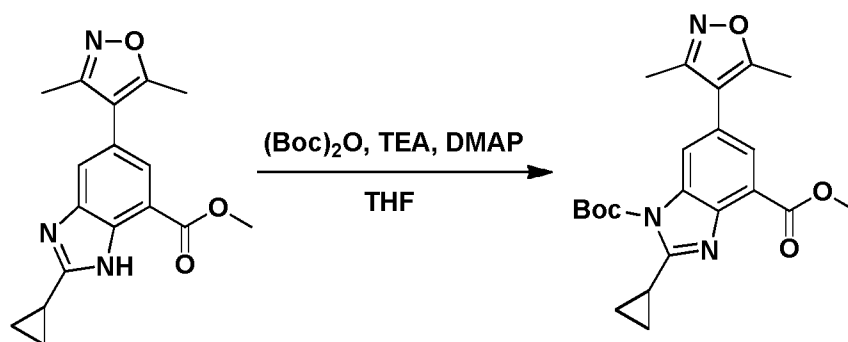
Etapa 1: Obținerea 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilatului



Metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat (10 g, 0,038 mol) s-a adăugat la MeOH (50 mL) și la acest amestec s-a adăugat hidrociorură de ciclopropancarbidat etilic (8,6 g, 0,057 mol) și s-a încălzit la 50°C timp de 3 ore. Solvenții s-au îndepărtat apoi sub presiune redusă și reziduul s-a co-evaporat cu toluen (2x), dizolvat în EtOAc, solidele s-au filtrat și substanțele organice s-au spălat cu apă și apoi solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (11,3 g, 94%).

CLSM ($m/z + 1$) 312,1.

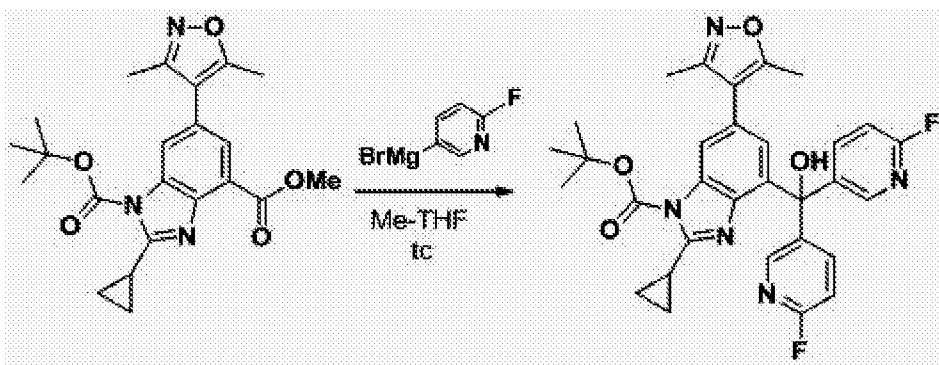
Etapa 2: Obținerea 1-terț-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilatului



Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (24 g, 77,09 mmol) s-a preluat în tetrahidrofuran (500 mL) și la acest amestec s-a adăugat bicarbonat de di-terț-butil (33,65 g, 154,17 mmol), 4-(dimetilamino)piridină (1,88 g, 15,42 mmol) și în final trietilamină (32,23 mL, 231,26 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore în atmosferă de azot. În acest moment solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a diluat în EtOAc / clorură de amoniu ap. Materialul s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu clorură de amoniu, apă, soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând Hex/EtOAc ca eluent. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a se obține un solid gălbui. Materialul s-a triturat în Et₂O minimal, s-a filtrat și s-a uscat cu aer pentru a obține 1-terț-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat sub formă de solid pur alb. (28,0 g, 88%).

CLSM ($m/z + 1$) 411,7. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (ddd, $J = 8,2, 5,7, 3,1$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,24-1,00 (m, 4H).

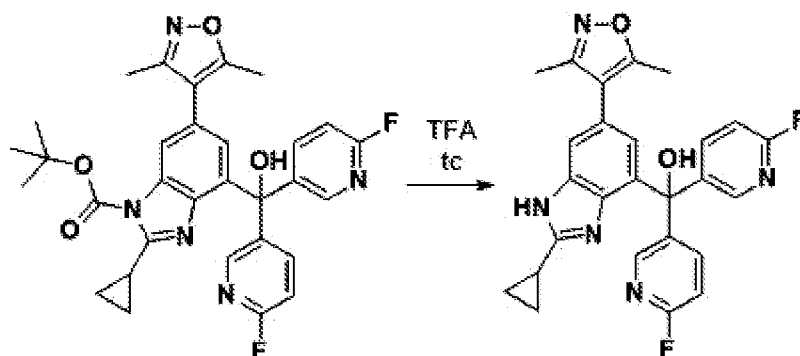
Etapa 3: Obținerea tert-butil 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



1-tert-Butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat s-a tratat cu bromură de 2-fluoropiridin-5-magneziu (0,062M in Me-THF, 3,8 mL, 3,0 echiv.) la temperatura camerei timp de 16 ore. După o prelucrare apoasă, materialul brut s-a purificat printr-o purificare CLPI pentru a obține 1-tert-butil 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

$C_{31}H_{29}F_2N_5O_4$. SM. 574,2 (M+1).

Etapa 4: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanolului



1-tert-Butil 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a tratat apoi cu TFA la temperatura camerei timp de 1 oră și 15 min. După îndepărtarea TFA sub o presiune redusă, materialul s-a purificat prin CLPI pentru obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol.

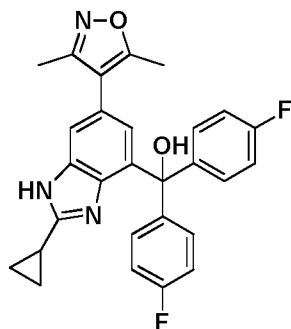
1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,22 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,95 (td, J = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H).

Exemplele 207 și 208

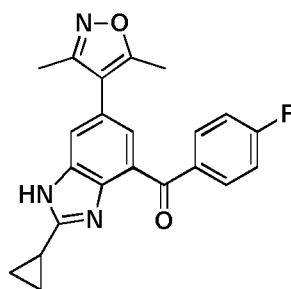
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol 4-il)bis(4-fluorofenil)metanol (1020-207) și

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanonă (1020-208)

Cei doi compuși de mai sus s-au sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 206, Etapele 3-4, utilizând bromură de 4-fluorofenil magneziu.



(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(4-fluorofenil)metanol: $C_{28}H_{23}F_2N_3O_2$. SM. 472,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,6, 6,1Hz, 4H), 7,11 (t, J = 9,6 Hz, 4H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H).

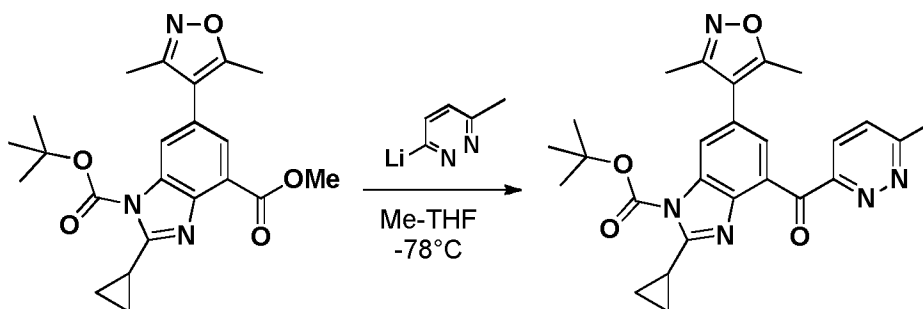


(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanonă: $C_{22}H_{18}FN_3O_2$. SM. 376,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,99 (dd, J = 9,6, 6,1Hz, 2H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61-1,54 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 2H).

Exemplul 209

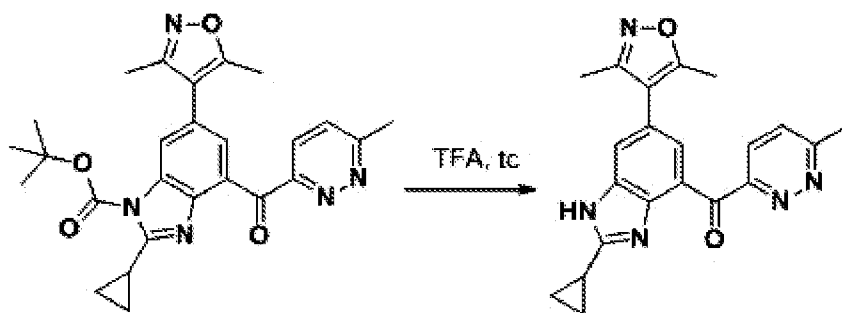
(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanonă (1020-209)

Etapa 1: Obținerea *terț*-butil 2-ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



O soluție de tetrametilpiperidină (68,7 mg, 0,486 mmol, 4 echiv.) în Me-THF (1 mL) s-a tratat cu BuLi (1,4 M în hexan, 0,49 mL, 0,486 mmol, 4 echiv.) la $-78^\circ C$. După 15 min la soluție s-a adăugat 3-metilpiridazină (57,2 mg, 0,608 mmol, 5 echiv.) în Me-THF (3 mL). După 1 oră de agitare, 1-*terț*-butil 4-metil 2-ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (50,0 mg, 0,122 mmol) s-a adăugat la $-78^\circ C$. După o prelucrare apoasă, amestecul brut s-a purificat printr-o cromatografie în coloană și CLPÎ preparativă pentru a obține *terț*-butil 2-ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat. $C_{26}H_{27}N_5O_4$. SM. 474,2 (M+1).

Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanonei



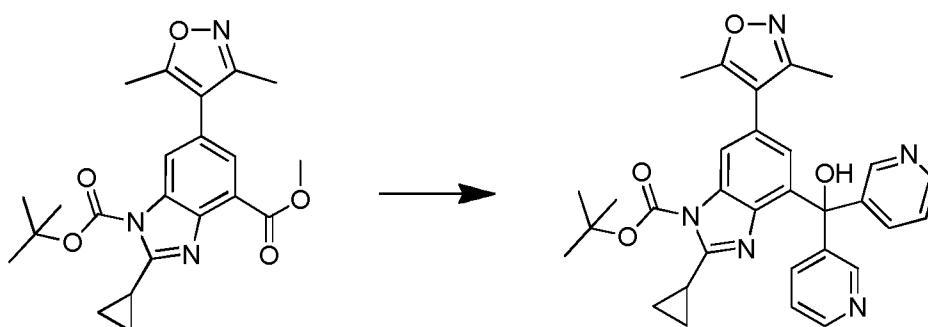
5 *terț*-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazin-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a tratat cu TFA la temperatura camerei timp de 30 min pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanonă.

10 $C_{21}H_{19}FN_5O_2$. SM. 374,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 4H).

Exemplul 210

1-Oxid de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxil)(piridin-3-il)metil)piridină (1020-210)

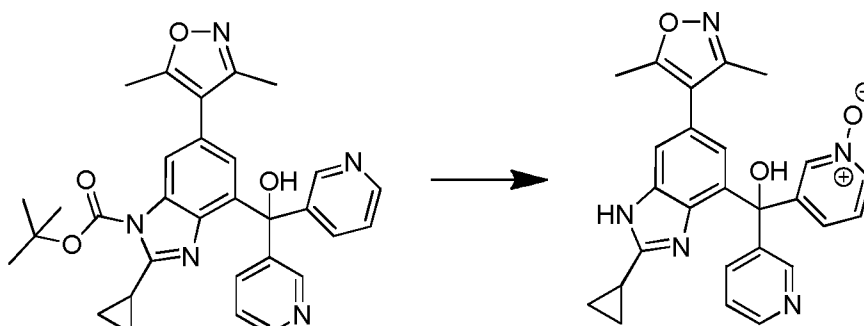
Etapa 1



15 1-*terț*-Butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (0,15g) a intrat în reacție cu 3-MgCl-piridină (exces, Novel, 0,25 M) în THF (3 mL) la temperatura camerei și s-a agitat timp de 20 min. După adăugarea MeOH (1 mL), volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține *terț*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

CLSM (m/z + 1) 438,2 (fragment parental – Boc)

Etapa 2

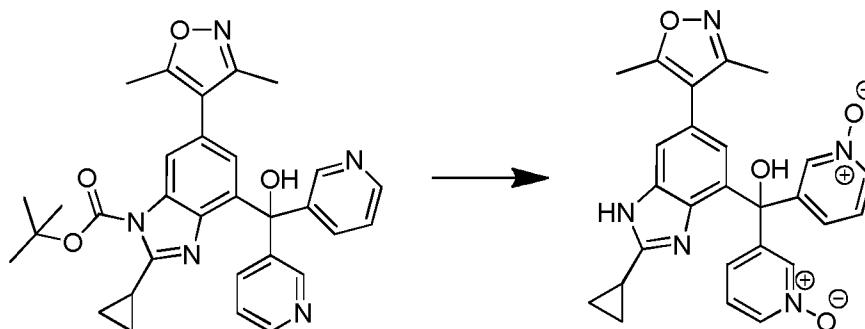


Substratul (0,057g) s-a supus MCPBA (0,037g) în MeOH/DCM (1/1 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Substanțele volatile s-au îndepărtat, reziduul s-a dizolvat în TFA și s-a agitat timp de 1 oră. Volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 1-oxid de 3'-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)piridină. Bis-N-oxidul a fost de asemenea izolat, vezi mai jos.

CLSM ($m/z + 1$) 454,0. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63-8,53 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61-7,40 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,43 (dd, $J = 8,4, 2,9$ Hz, 3H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Exemplul 211

1-Oxid de 3,3'-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metilen)bispiridină (1020-211)

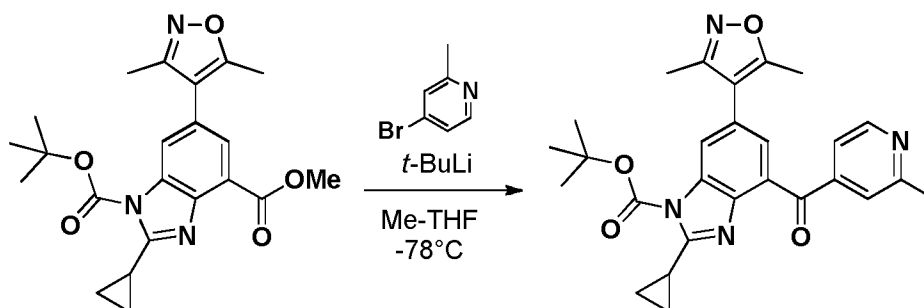


CLSM ($m/z + 1$) 569,8. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,42 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,36 (dt, $J = 6,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,52 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 2H), 1,43-1,29 (m, 2H).

Exemplul 212

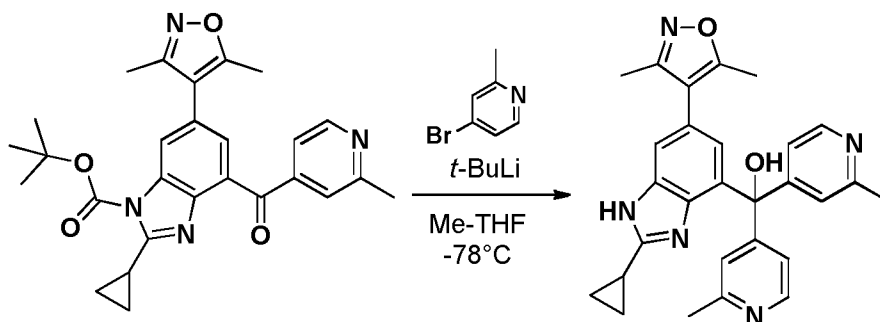
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanonă (1020-212)

Etapa 1: Obținerea *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-metilizonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



O soluție de 4-bromo-2-metilpiridină (41,8 mg, 0,243 mmol, 4 echiv.) în Me-THF (1 mL) s-a tratat cu *t*-BuLi (1,7 M în hexan, 0,14 mL, 0,243 mmol, 4 echiv.) la -78°C . După 10 min la soluție s-a adăugat *tert*-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (25,0 mg, 0,061 mmol) în Me-THF (2 mL). După 1 oră de agitare, amestecul de reacție s-a prelucrat. Amestecul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană (35% până la 60% EtOAc/hexan) pentru a obține *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-metilizonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. SM. 473,2 ($M+1$).

Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-4-il)metanolului



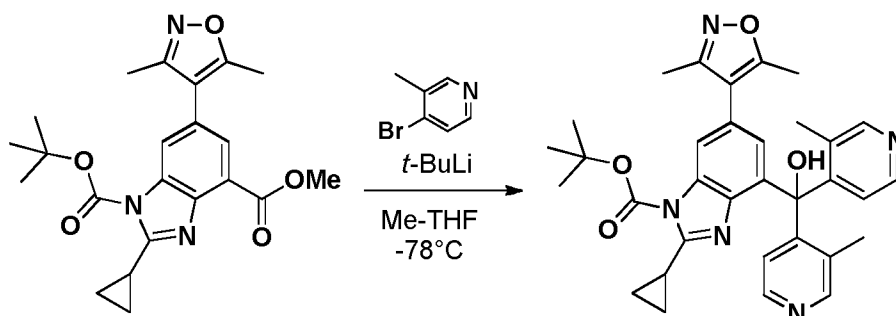
- 5 *tert*-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(2-metilzonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a re-supus la condițiile similare cu cele pentru obținerea prezentului intermediar pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-4-il)metanol.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$. SM. 466,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,71 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 2H).

Exemplul 213

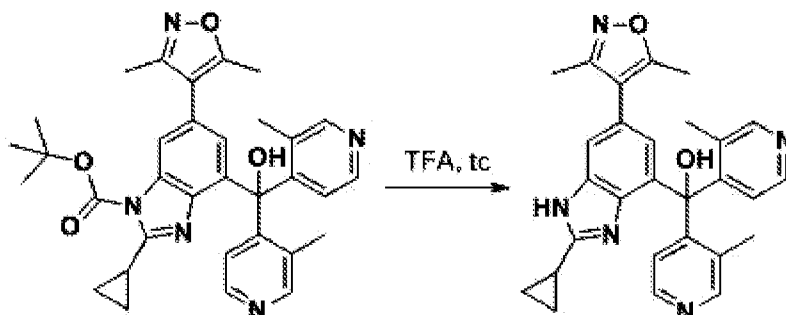
- 10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol (1020-213)

Etapa 1: Obținerea *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



- 15 O soluție de 4-bromo-3-metilpiridină (167,2 mg, 0,972 mmol, 8 echiv.) în Me-THF (1 mL) s-a tratat cu *t*-BuLi (1,42 M în hexan, 0,68 mL, 0,972 mmol, 8 echiv.) la $-78^\circ C$. După 10 min la soluție s-a adăugat 1-*tert*-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (50,0 mg, 0,122 mmol) în Me-THF (2 mL). După 1 oră de agitare la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a prelucrat. Amestecul brut s-a purificat
- 20 printr-o CLPI preparativă pentru a obține *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat. $C_{33}H_{35}N_5O_4$. SM. 566,3 (M+1).

Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanolului



tert-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a tratat cu TFA la temperatura camerei pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol.

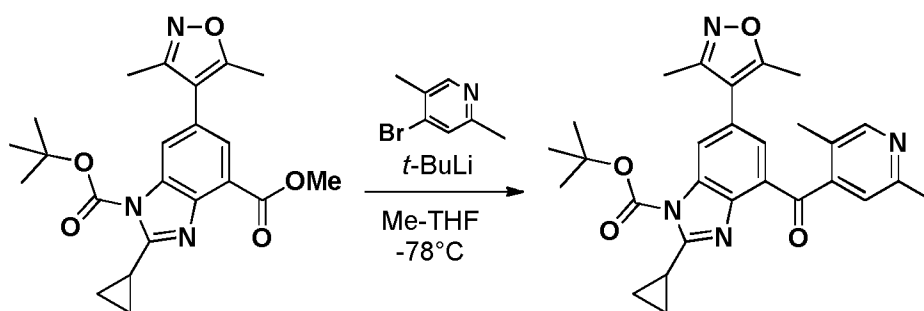
- 5 $C_{28}H_{27}N_5O_2$. SM. 466,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,70 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,61 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,45-1,26 (m, 4H).

Exemplul 214

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanonă (1020-214)

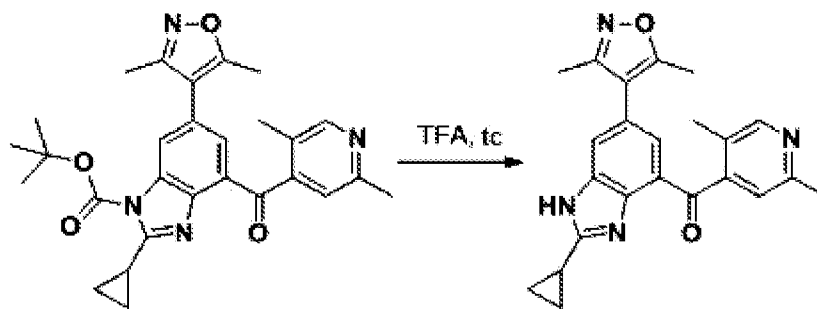
- 10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona s-a sintetizat intr-un mod similar cu cel din Exemplul 209, Etapele 1-2.

Etapa 1:



$C_{33}H_{35}N_5O_4$. SM. 566,3 (M+1).

- 15 Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanonei

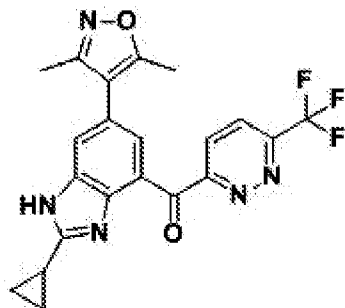


- 20 $C_{23}H_{22}N_4O_2$. SM. 378,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,40 (m, 4H).

Exemplul 215

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanonă (1020-215)

- 25 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanona s-a sintetizat intr-un mod similar cu cel din Exemplul 209, Etapele 1-2.

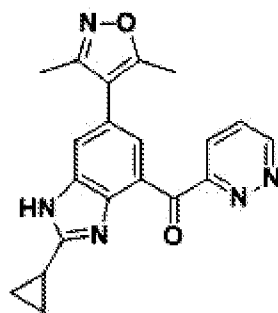


$C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$. SM. 428,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,64-1,44 (m, 4H).

5 Exemplul 216

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanonă (2010-216)

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanona s-a sintetizat într-un mod similar cu cel din Exemplul 209, Etapele 1-2.



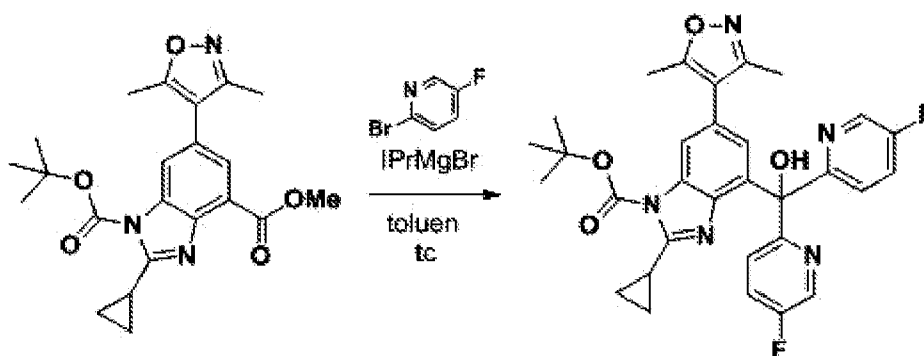
10

$C_{20}H_{17}F_3N_5O_2$. SM. 360,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 9,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,65-1,44 (m, 4H)

Exemplul 217

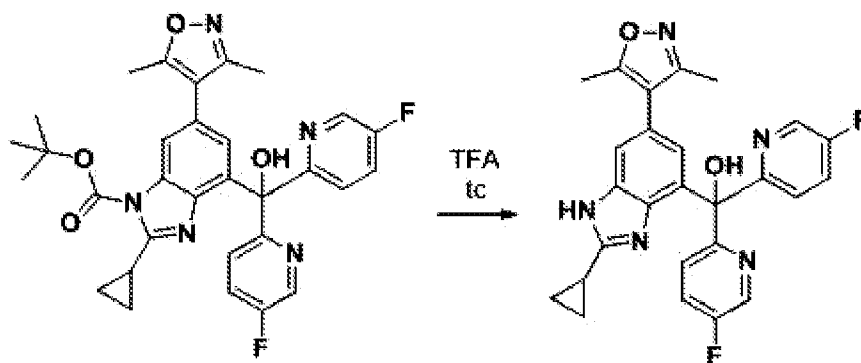
15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (2010-217)

Etapa 1: Obținerea tert-butil 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



4-Fluoro-2-bromopiridină (128,3 mg, 0,729 mmol, 10 echiv.) s-a tratat cu bromură de izopropilmagneziu (2M, THF, 0,33 mL, 0,656 mmol, 9 echiv.) în toluen (2 mL) la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (50,0 mg, 0,175 mmol) în toluen (1 mL) la temperatura camerei. După 18 ore de agitare, amestecul de reacție s-a prelucrat. Amestecul brut s-a purificat printr-o CLPÎ preparativă pentru a obține terț-butil 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat. $C_{31}H_{29}F_2N_5O_2$. SM. 574,2 (M+1).

Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanolului



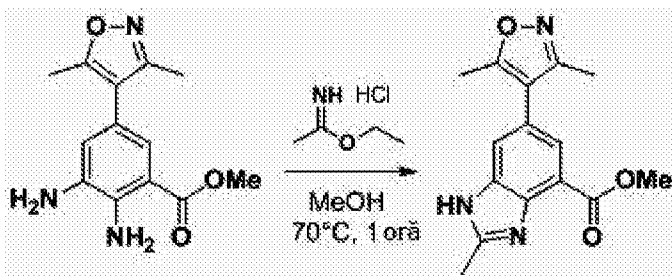
terț-Butil 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a tratat cu TFA (3 mL) la temperatura camerei timp de 1 oră. După îndepărtarea TFA, amestecul s-a purificat printr-o CLPÎ preparativă și o cromatografie în coloană pe silicagel (50 până la 100% EtOAc/hexan) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$. SM. 474,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,64 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

Exemplul 218

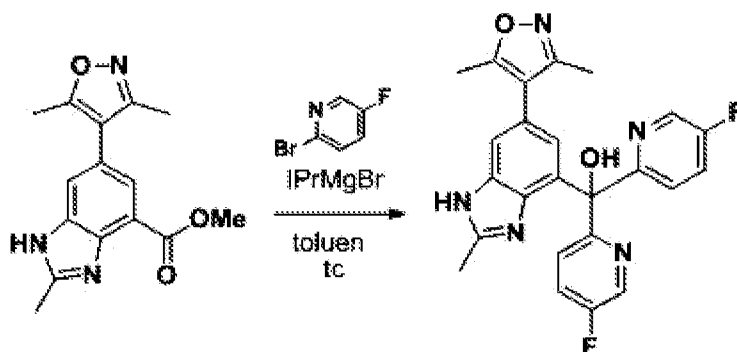
(6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (1020-218)

Etapa 1: Obținerea N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidei



Metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat (351,8 mg, 1,346 mmol) s-a tratat cu hidrociorură de acetimidat de etil în MeOH la 70°C timp de 1 oră. După o prelucrare apoasă, amestecul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (20 până la 40% EtOAc/hexan) pentru a obține metil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat. $C_{15}H_{15}N_3O_3$. SM. 286,1 (M+1).

Etapa 2: Obținerea (6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanolului

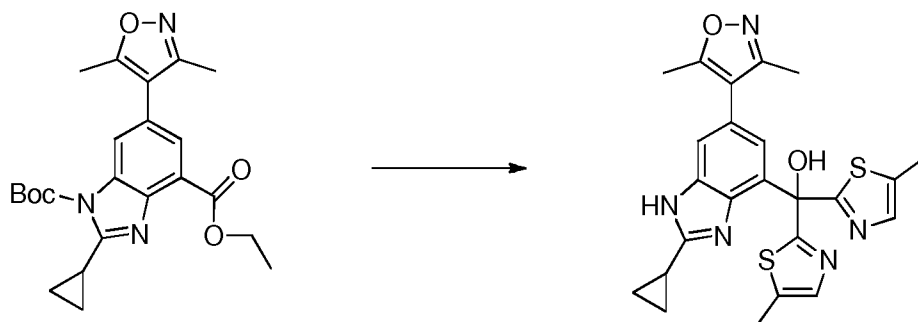


4-Fluoro-2-bromopiridină (308,4 mg, 1,753 mmol, 10 echiv.) s-a tratat cu bromură de izopropilmagneziu (2M, THF, 0,789 mL, 1,58 mmol, 9 echiv.) în toluen (3 mL) la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (50,0 mg, 0,175 mmol) la temperatura camerei. După 2 ore de agitare, amestecul de reacție s-a prelucrat. Amestecul brut s-a purificat printr-o CLPÎ preparativă pentru a obține 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-ilbis(5fluoropiridin-2-il)metanol.

$C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$. SM. 448,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (s, 2H).

Exemplul 219

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (1020-219)

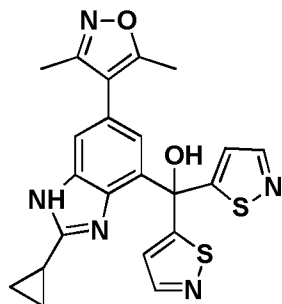


La o soluție de 5-metiltiazol (170 mg, 2,0 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat butillitiu (96 mg, 1,5 mmol) și soluția s-a agitat la $-78^\circ C$ timp de 1 oră. La soluția de 1-terț-butil 4-etil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat (212 mg, 0,50 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat o soluție de litiat preparată mai sus la temperatura camerei și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Apă (2 mL) s-a adăugat și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s- uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-50% MeOH/ CH_2Cl_2) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol.

$C_{24}H_{23}N_5O_2S_2$. MS m/z 478,1 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,41 (d, J = 24,1Hz, 3H), 7,12 (s, 1H), 2,49-2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18-1,07 (m, 4H).

Exemplul 220

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-220)

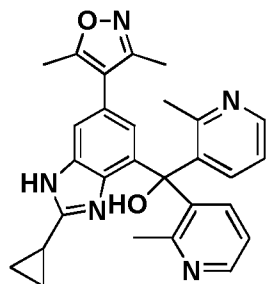


(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 219.

$C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$. 449,9 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H).

Exemplul 221

(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanol (1020-221)

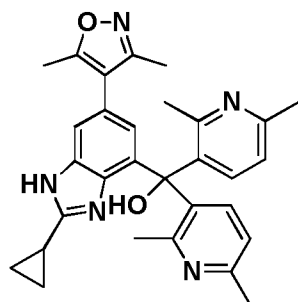


(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 219.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (bs, 3H), 6,38 (s, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H).

Exemplul 222

(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (1020-222)

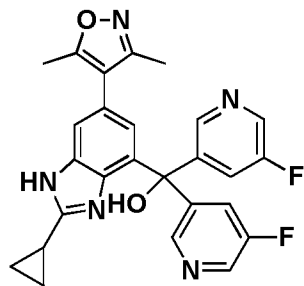


(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 219.

$C_{30}H_{31}N_5O_2$. 494,3 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,85 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,10-1,09 (m, 2H).

Exemplul 223

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-223)



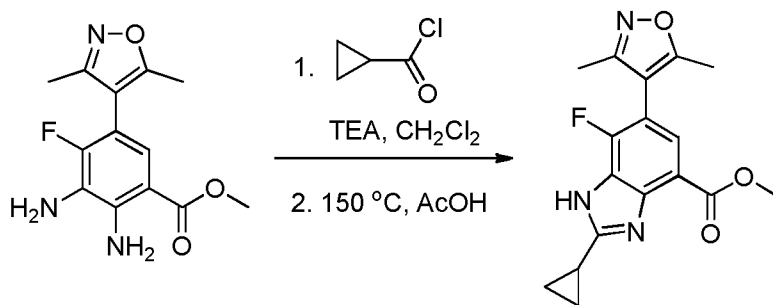
5 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 219.

$C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$, 474,0 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 8,32 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,39-1,38 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H).

Exemplul 224

10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-224)

Etapa 1: Metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat



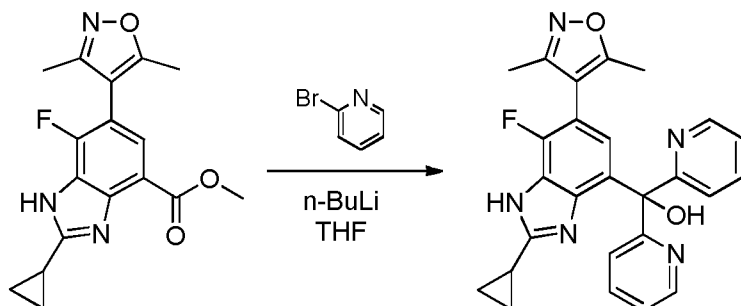
15

Intr-un balon ce conține metil-2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluorobenzoat (500 mg, 1,95 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 1,2 DCE (20 mL, 0,1 M) și DIPEA (1,0 mL, 5,87 mmol, 3 echiv.). La 0°C, clorură de ciclopropanecarbonil (198 μ L, 3,4 mmol, 1,1 echiv.) s-a adăugat. După o oră, reacția a fost completă. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare și s-a utilizat în reacția următoare ca metil 2-amino-3-(ciclopropanecarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluorobenzoat brut.

20 Intr-o fiolă cu microunde s-a plasat metil 2-amino-3-(ciclopropanecarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-fluorobenzoat și la acesta s-a adăugat acid acetic (10 mL) și s-a încălzit într-un cuptor cu microunde la 150°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (3x), $NaHCO_3$ saturat și soluție de săruri. După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Cromatografia pe silicagel s-a realizat cu hexani-EtOAc pentru a obține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (535 mg, 85%) sub formă de pulbere cafeniu-deschisă.

30 CLSM ($m/z + 1$) 330,04.

Etapa 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

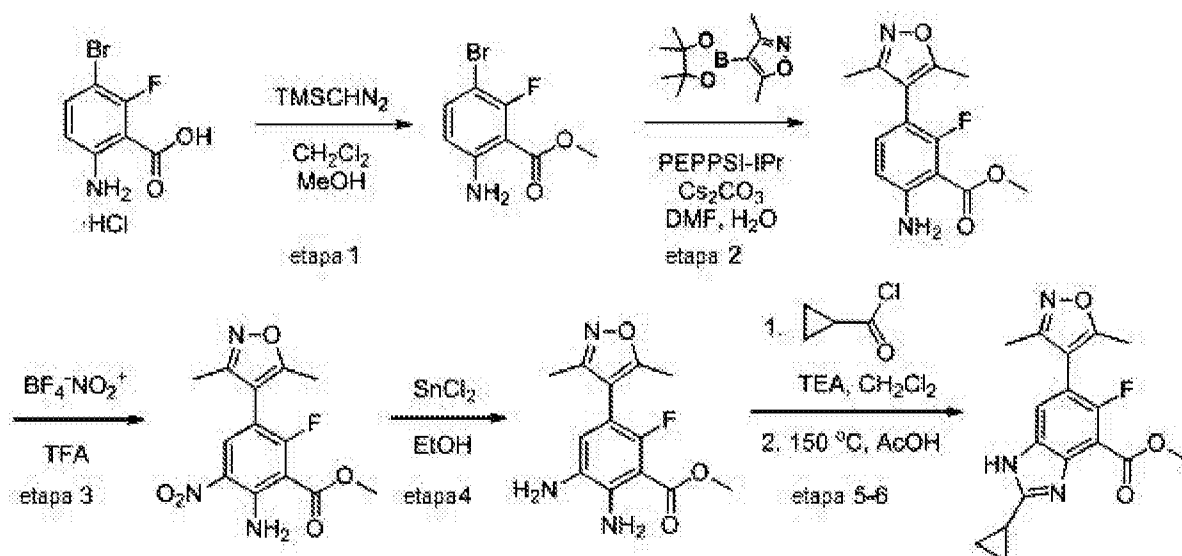


Un balon conținând 2-bromopiridină (135 μ L, 1,37 mmol, 7 echiv.) și THF (3 mL) s-a răcit la -78°C înainte de a adăuga BuLi (0,86 mL, 1,37 mmol, 7 echiv.). După 30 min, metil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (60 mg, 0,197 mmol, 1 echiv.) în THF (2 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

CLSM ($m/z + 1$) 455,48. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (ddd, $J = 5,1, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (ddd, $J = 9,5, 6,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,88 (dq, $J = 8,0, 1,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 7,4, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 6,97-6,67 (m, 0H), 2,37 (td, $J = 8,9, 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,46-1,14 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,94, -132,51.

Exemplul 225

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-225)



Etapa 1: Metil 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoat

Intr-un balon conținând sare de HCl de acid 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoic (6000 mg, 22 mmol, 1 echiv.), DCM (75 mL) și MeOH (20 mL) s-a adăugat lent trimetilsilildiazometan (22 mL, 44 mmol, 2 echiv.) timp de 5 min. După o oră amestecul de reacție s-a stins cu HCl 1N (3 mL) și s-a concentrat in vid. S-a adăugat DCM și amestecul de reacție s-a spălat cu o soluție de bicarbonat de sodiu și apă și soluție de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Materialul s-a utilizat ca atare fără purificare suplimentară la metil 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoat.

^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,20 (dd, $J = 8,9, 7,1$ Hz, 1H), 6,37-6,18 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroform- d) δ -99,18 (d, $J = 7,0$ Hz).

Etapa 2: Metil 6-amino-3-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-fluorobenzoat

Metil 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoat (5100 mg, 20,56 mol, 1 echiv.), ester pinacolic al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric, (6880 mg, 30,84 mmol, 1,5 echiv.), $\text{Pd}(\text{PH}_3)_4$ (1,155 mg, 1,03 mmol, 0,05 echiv.), carbonat de cesiu (20098 mg, 61,68 mmol, 3 echiv.) în 150 mL de DME:H₂O (2:1) s-au agitat și încălzit la 13°C într-un tub de presiune. Apoi amestecul de reacție s-a răcit și s-a împărțit între apă și acetat de etil. Stratul organic s-a spălat cu apă, apoi cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Purificarea pe silicagel (Hex/EtOAc) a condus la obținerea metil 6-amino-3-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-fluorobenzoatului.

CLSM ($m/z + 1$) 265,30. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 7,03 (dd, $J = 8,6, 7,6$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,18 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroform- d) δ -106,99 (d, $J = 7,5$ Hz).

Etapa 3 și 4: Metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluorobenzoat

Metil 6-amino-3-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-fluorobenzoat (1,400 mg, 5,29 mmol) s-a dizolvat în TFA (20 mL) și s-a răcit la 0°C în atmosferă de argon. La acest amestec s-a adăugat lent tetrafluoroborat de nitroniu (13,7 mL, 6,89 mmol, 1,3 echiv., 0,5 M sulfolan) timp de 20 de minute. Amestecul de reacție s-a agitat la 0°C, apoi după 1 oră s-a lăsat să se încălzească și să reacționeze peste noapte. Solvenții de reacție s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a preluat în EtOAc și s-a spălat cu soluție apoasă de NaHCO_3 , apoi cu apă, soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă pentru a obține un ulei de culoare roșie întunecată/lichid. Acest material s-a preluat în 20 mL de etanol și clorură stanoasă (II) (2,50 g, 13,25 mmol, 2,5 echiv.) și s-a încălzit la 110 ° C într-un tub de presiune. După 2 ore amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească și s-a adăugat NaOH (10 mL, 1 N) și s-a agitat timp de încă 10 min și solvenții s-au eliminat sub presiune redusă. Reziduul s-a preluat în EtOAc și s-a spălat cu soluție apoasă de NaHCO_3 , apoi cu apă, soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (Hex/EtOAc ca eluent) pentru a obține metil-2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluorobenzoat (1,63 g, 41% randament) sub forma unui ulei de culoare deschisă.

CLSM ($m/z + 1$) 280,2.

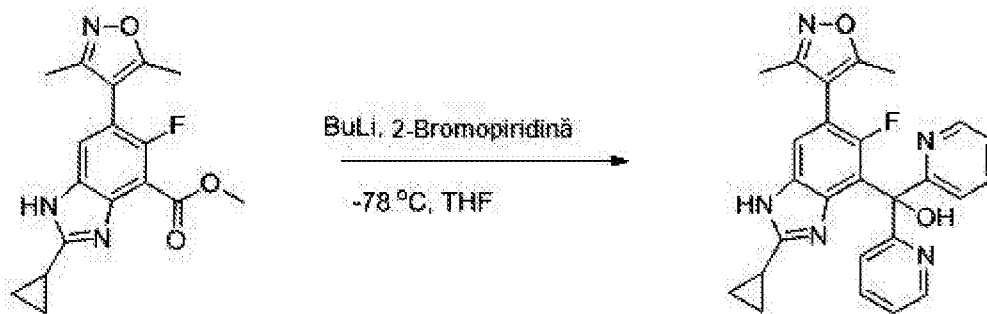
Etapa 5 și 6: tert-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzod[imidazol-1-carboxilat

Intr-un balon care conține metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluorobenzoat] (150 mg, 0,53 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 1,2 DCE (10 mL, 0,1 M) și DIPEA (0,44 mL, 1,53 mmol, 3 echiv.). La 0°C, clorură de ciclopropancarbonil (38 pl, 0,58 mmol, 1,1 echiv.) s-a adăugat. După o oră, reacția a fost completă. Amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare și s-a utilizat în reacția următoare ca metil 3-amino-2-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluorobenzoat.

Intr-o fiolă cu microunde s-a plasat metil 3-amino-2-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-6-fluorobenzoat și s-a adăugat acid acetic (10 mL) și s-a încălzit în cuptorul cu microunde la 150°C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (3x), NaHCO_3 saturat și soluție de săruri. După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Cromatografia pe silicagel s-a realizat cu hexani-EtOAc pentru a obține metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzod[imidazol-4-carboxilat (97 mg, 55%) sub forma unei pulberi de culoare cafeniu-deschisă.

CLSM ($m/z + 1$) 330,04.

Etapa 7:



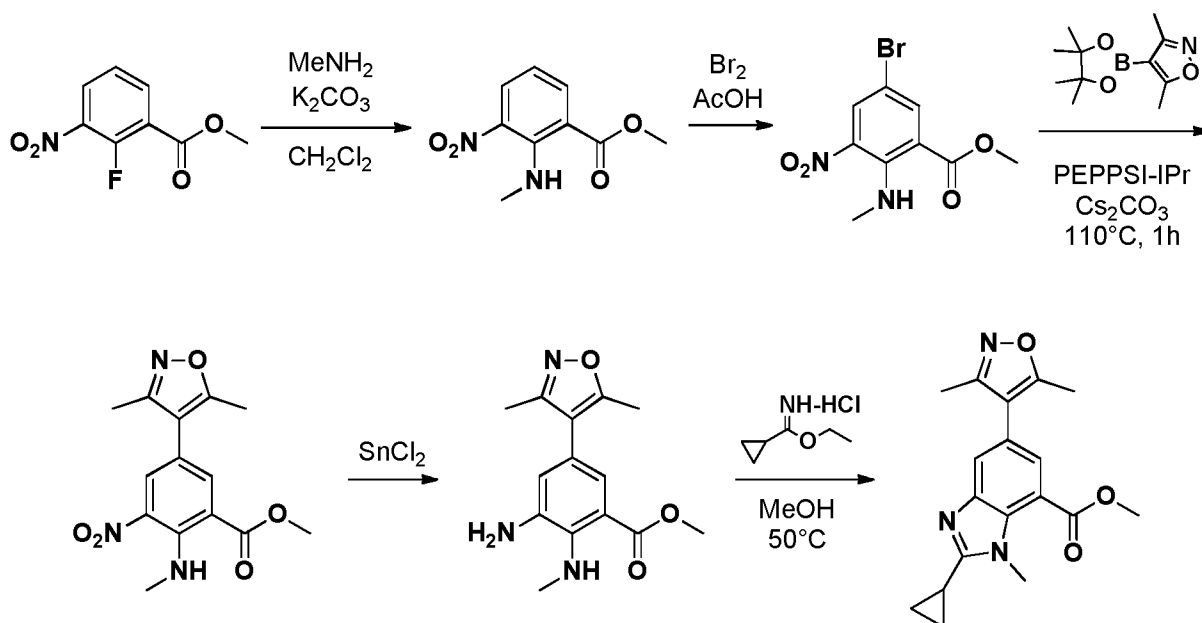
Un balon conținând 2-bromopiridină (60 μL , 0,61 mmol, 8 echiv.) și THF (3 mL) s-a răcit la -78°C înainte de a adăuga BuLi (0,38 mL, 0,61 mmol, 8 echiv.). După 30 min, metil 2-ciclopropil-

6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (25 mg, 0,076 mmol, 1 echiv.) dizolvat în THF (2 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, urmată de soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

CLSM ($m/z + 1$) 455,48. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,63 (ddd, $J = 5,1, 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,02 (td, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,60-7,42 (m, 1H), 2,58 (d, $J = 4,7$ Hz, 0H), 2,27 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,49 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 1,34 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,91.

Exemplul 226

(2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-226)



Etapa 1:

La o soluție agitată de metil 2-fluoro-3-nitrobenzoat (1 g, 5 mmol) în DCM (10 mL), carbonat de potasiu (1,38 g, 10 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei. La reacție s-a adăugat apoi metilamină în THF (20 mL, 40 mmol, 2M). Progresul reacției s-a monitorizat prin CLSM care demonstrează transformarea completă a metil 2-fluoro-3-nitrobenzoatului, amestecul de reacție s-a diluat cu apă (50mL), apoi s-a extras cu DCM (50 mL). Substanța organică s-a condensat pentru a obține 2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (1 g, 95%)

Etapa 2:

La o soluție agitată de 2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (2 g, 10 mmol) în acid acetic (14 mL) brom (0,49 mL, 10 mmol) în acid acetic (2 mL) s-a adăugat. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Reacție a fost completă prin CLSM și apoi s-a turnat pe gheață (~ 100 g). Solidul rezultat s-a filtrat și s-a uscat în vid înalt pentru a obține metil 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (2,6 g, 94%) sub forma unui solid portocaliu.

Etapa 3:

La o soluție agitată de metil 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (1,5 g, 5,2 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 mL) și apă (3 mL) s-a adăugat 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)izoxazol (2,1 g, 9,3 mmol), urmat de carbonat de cesiu (2,8 g, 8,6 mmol). Când adăugarea s-a finalizat, amestecul de reacție rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min, după care a urmat degazarea cu argon timp de 15 min. Apoi s-a adăugat catalizator PEPPSI-IPr (0,2 g, 0,2 mmol) și amestecul de reacție s-a degazat din nou cu argon timp de încă 15 minute. Apoi amestecul de reacție rezultat s-a încălzit sub agitare la 110°C timp de 1 oră în atmosferă de argon. Reacția s-a monitorizat prin CLSM până la finalizare. Amestecul de reacție s-a răcit până la temperatura camerei, apoi s-a diluat cu EtOAc (25 mL) și apă (15 mL). EtOAc (25 mL) s-a folosit

de două ori pentru a extrage produsul. Straturile organice s-au combinat și s-au uscat cu sulfat de magneziu și s-au condensat. Amestecul rezultat s-a purificat prin fază normală 0-25% (EtOAc/Hexani) pentru a obține 5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (1,5 g, 38%)

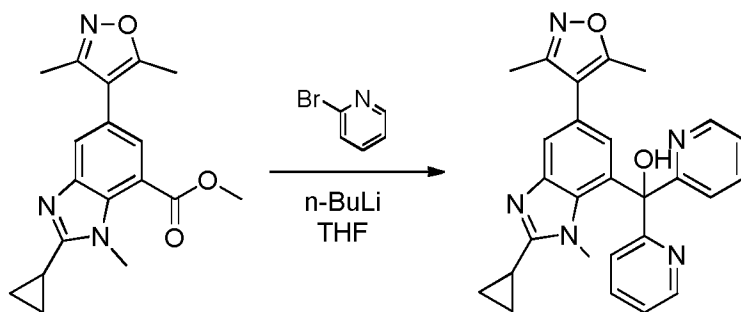
5 Etapa 4:

La o soluție agitată de metil 5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoat (0,6 g, 2 mmol) în EtOH (15 mL) clorură de staniu (1,87 g, 10 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei. Apoi amestecul de reacție rezultat s-a încălzit sub agitare la 60°C timp de 1 oră în atmosferă de argon, reacția s-a monitorizat prin CLSM pentru a fi completă. Materialul s-a condensat până la un solid de culoare închisă, apoi s-a suspendat în EtOAc. Acesta s-a filtrat apoi prin celită și s-a condensat pentru a obține metil 2-(metilamino) benzoat (0.5 g 99%) 3-amino-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il).

10 Etapa 5:

La o soluție agitată de metil 3-amino-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoat (6,5 g, 24,0 mmol) în MeOH (125 mL), hidroclorură de ciclopropancarbidat de etil s-a adăugat (4,2 g, 30 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 50°C peste noapte. Apoi amestecul de reacție s-a condensat și s-a coevaporat cu toluen (100 mL) pentru a obține metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (7,5 g, 98%)

20 Etapa 6: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol



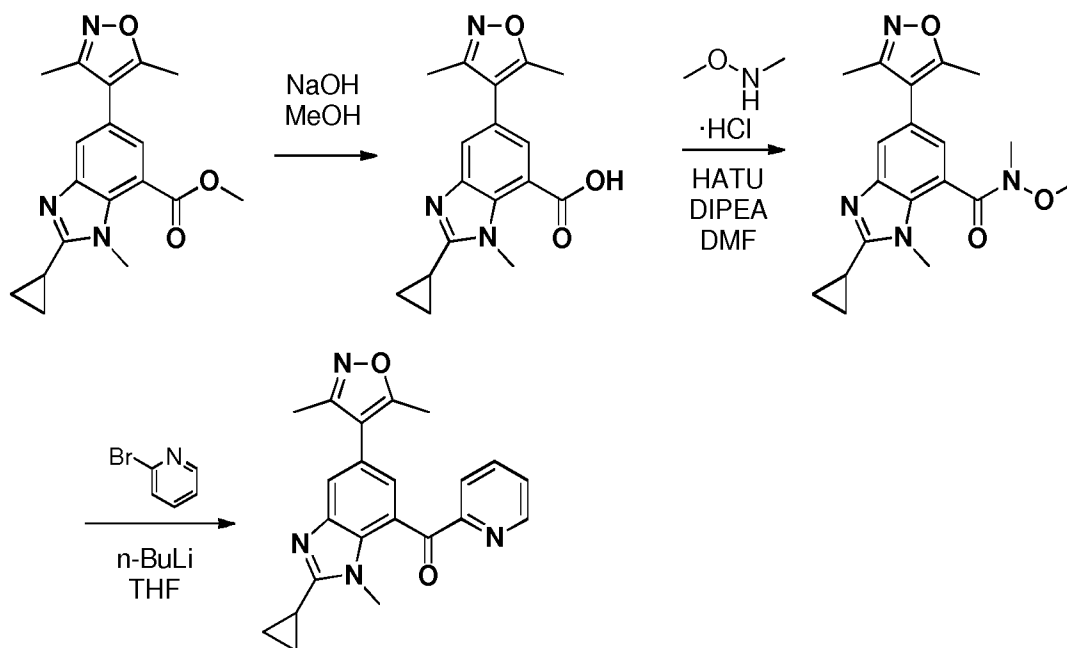
2-Bromopiridină (0,18 mL, 1,84 mmol) s-a dizolvat în THF (22 mL) și s-a răcit la -78°C. n-BuLi (1,28 mL, 2,02 mmol, 1,6 M) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute la -78°C și s-a adăugat metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (150 mg, 0,46 mmol) în THF (3 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a monitorizat prin CLSM și atunci când reacția a fost completă s-a stins cu apă (50 mL) și EtOAc (50 mL), stratul organic s-a extras și s-a condensat până la un ulei de culoare deschisă. Uleiul s-a purificat prin CLPI cu FI 0-50% (acetonitril/apă) pentru a obține (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (110 mg, 54%)

$C_{27}H_{25}N_5O_2$ SM = 452,21 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,58 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,44 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 13,5$ Hz, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H).

35 **Exemplul 227**

(2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-227)

187

Etapă 1:

5 La o soluție agitată de metil 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilat (4,5 g, 14 mmol) in MeOH (100 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (1,2 g, 30 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 40°C peste noapte într-o atmosferă de argon. Amestecul de reacție s-a monitorizat prin CLSM și s-a completat. Amestecul de reacție s-a condensat apoi până la un solid pentru a obține acid 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilic (4,1 g, 95 %).

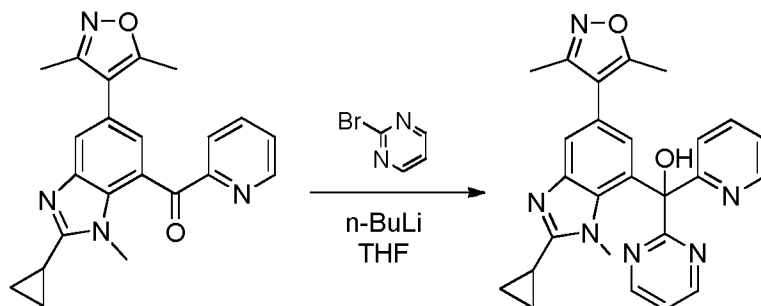
10 Etapă 2:

Acid 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilic (1,2 g, 3,9 mmol) in DMF (15 mL) cu HATU (1,76 g, 4,6 mmol) s-au agitat timp de 15 minute, apoi s-a adăugat sare de HCl de N,O-dimetilhidroxilamină (0,56 g, 5,8 mmol) și DIPEA (3,1 mL, 22 mmol), agitată la TC peste noapte. S-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu soluție de săruri, s-a re-extras cu EtOAc de 4 ori, s-a evaporat solventul organic, s-a purificat cu fază normală 0-100% (EtOAc/Hexani) pentru a obține 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamidă (1 g, 73%)

Etapă 3:

20 2-Bromopiridină (0,80 mL, 8,4 mmol) s-a dizolvat în THF (35 mL) și s-a răcit la -78°C. n-BuLi (6,2 mL, 10,0 mmol, 1,6 M) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 1 oră la -78°C. 2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamidă (0,5 g, 1,4 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să ajungă la 0°C și s-a agitat timp de 15 minute înainte de a fi stins cu apă. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat de două ori cu soluție de săruri, s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a obține (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanonă (0,46 g, 88%)

25 Etapă 4: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol

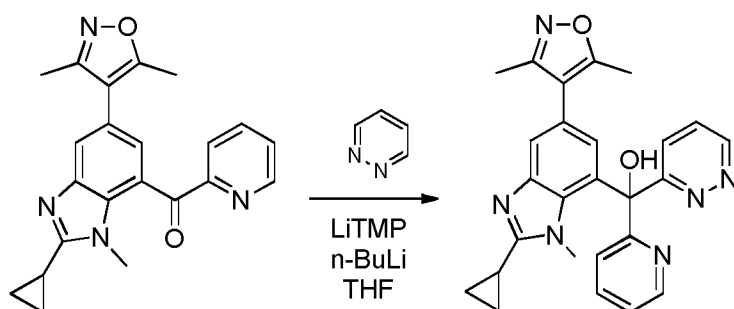


(2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanolul s-a sintetizat utilizand 2-bromopirimidină și (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanonă într-o manieră similară cu cea din Exemplul 1.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$ SM = 453,23 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,21 (dd, $J = 4,9$, 1,6 Hz, 1H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,92 (td, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 8,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 7,6$, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,67 (d, $J = 11,2$ Hz, 3H), 2,47-2,33 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,28 (dt, $J = 6,5$, 3,4 Hz, 3H).

Exemplul 228

(2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-228)

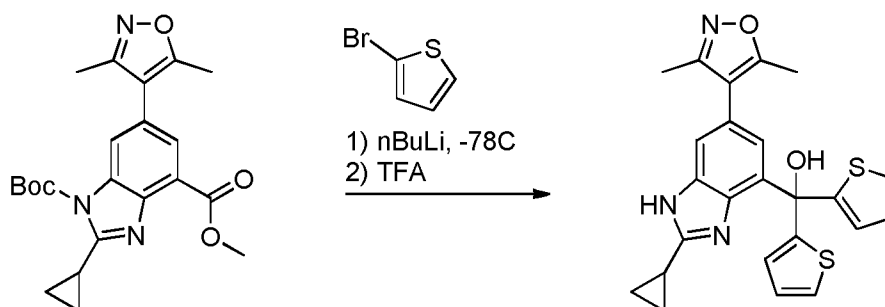


2,2,6,6-Tetrametilpiperidină (0,15 mL, 0,88 mmol) în THF (4 mL) s-a răcit la $-78^\circ C$, n-BuLi (0,50 mL, 0,80 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la $0^\circ C$ timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la $-78^\circ C$ și s-a adăugat piridazină (0,06 mL, 0,80 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 minute și la acesta s-a adăugat (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanonă (100 mg, 0,27 mmol) în THF (1 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei apoi s-a stins cu HCl 1M (5 mL), apoi amestecul de reacție s-a concentrat și s-a adăugat TFA (2 mL) și s-a concentrat din nou până la un ulei galben deschis. Amestecul de reacție s-a purificat apoi prin CLPI cu FI de 0-60% (acetonitril/apă) pentru a obține (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{24}N_6O_2$ SM = 453,32 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,94 (ddd, $J = 8,0$, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,0$, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 7,5$, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,40 (tt, $J = 8,5$, 5,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50-1,39 (m, 3H), 1,30 (ddt, $J = 5,8$, 4,8, 1,9 Hz, 3H).

Exemplul 229

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) di (tiofen-2-il)metanol (1020-229)



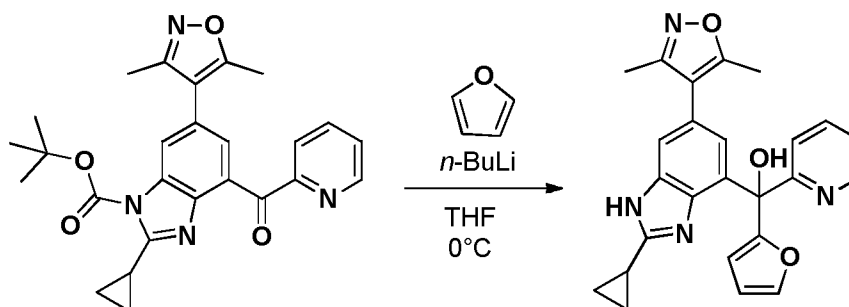
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) di (tiofen-2-il)metanolul s-a sintetizat utilizand 1-terț-butil 4-metil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilat și 2-bromotiofen într-un mod similar cu cel din Exemplul 206.

- 5 $C_{24}H_{21}N_3O_2S_2$ SM = 447,80 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 230

- 10 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(furan-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-230)

Compusul din titlu s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 106, Etapa 2.

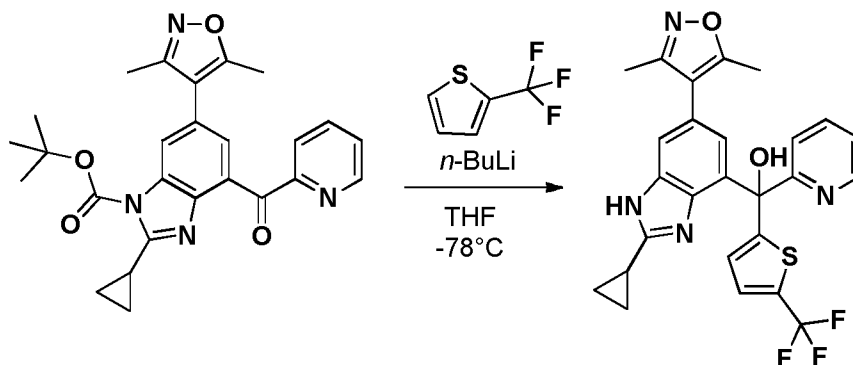


- 15 $C_{25}H_{22}N_4O_3$. SM. 427,1 (M+1). ¹H RMN (MeOH-*d*₄) δ 8,00 (td, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,0, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,34 (m, 4H).

Exemplul 231

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)metanol (1020-231)

- 20 Compusul din titlu s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 106, Etapa 2.

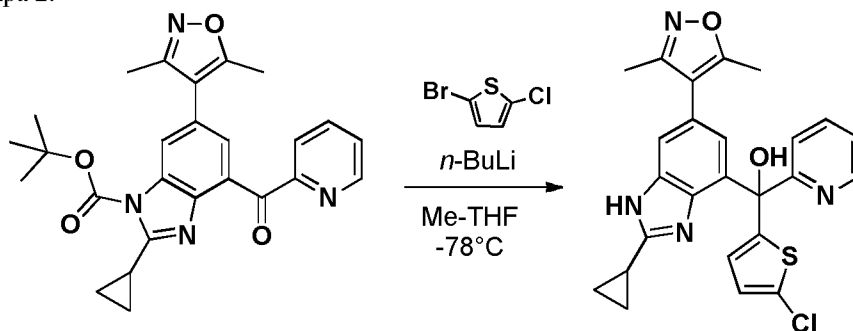


5 $C_{26}H_{21}F_3N_4O_2S$. SM. 511,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,64 (td, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,92 (td, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Exemplul 232

(5-Clorotiofen-2-il)(2-ciclopopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-232)

10 Compusul din titlu s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 106, Etapa 2.



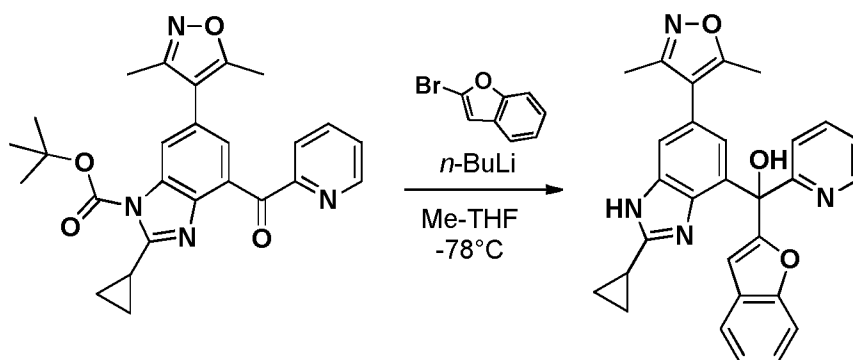
15 $C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$. SM. 477,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,91 (td, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 6,7$, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

Exemplul 233

Benzofuran-2-il(2-ciclopopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-233)

Compusul din titlu s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 106,

20 Etapa 2.

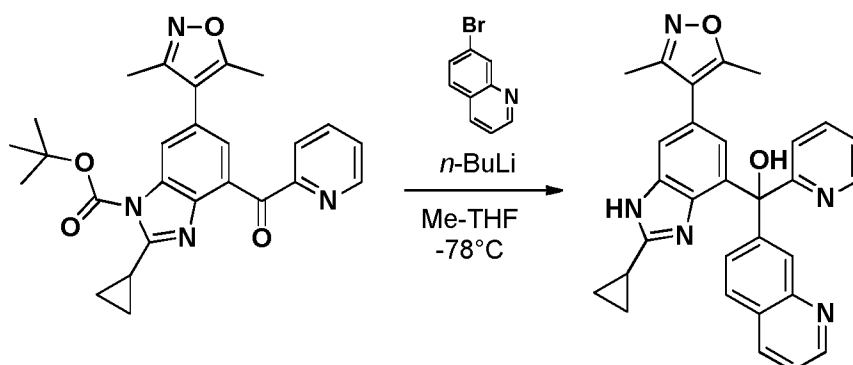


5 $C_{29}H_{24}N_4O_3$. SM. 477,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,60 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,96 (td, $J = 6,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 6,4, 4,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,60-1,30 (m, 4H).

Exemplul 234

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(chinolin-7-il)metanol (1020-234)

10 Compusul din titlu s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 106, Etapa 2.

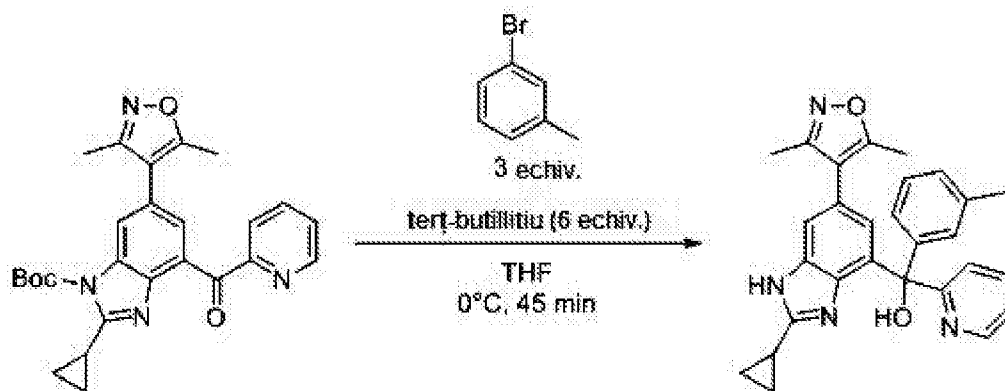


15 $C_{30}H_{25}N_5O_2$. SM. 488,2 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 8,75 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (td, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,28 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 4H).

Exemplul 235

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(m-tolil)metanol (1020-235)

192

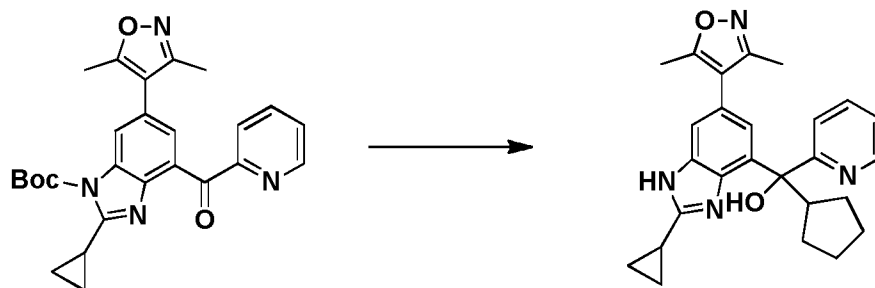


Intr-un balon cu 2 gaturi cu fund rotund de 50 mL, o soluție de 3-bromotoluen (30 μ L, 0,25 mmol) sub agitare în tetrahidrofuran (2 mL) s-a răcit la -78°C într-o baie de gheață uscată/acetona. O soluție de *tert*-butillitiu 1,47 M în pentan (330 μ L, 0,48 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a agitat la -78°C timp de 15 minute. Intr-o soluție de 1 mL de tetrahidrofuran, *tert*-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (36,8mg, 0,0803 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei. Reacția a fost completă după cincisprezece minute și s-a stins cu soluție de săruri și s-a diluat cu acetat de etil. Stratul organic s-a separat și s-a pus de o parte și stratul apos s-a extras de trei ori cu acetat de etil. Straturile organice s-au combinat, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au decantat și s-au concentrat. Amestecul de reacție brut s-a izolat prin TLC preparativă pentru a obține compusul din titlu (19,4, 54%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. 451,2 (M+1). $R_f = 0,15$ (1:1 Acetat de etil:Hexan). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,81 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,4, 5,5$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,43 (td, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,41 (dd, $J = 8,5, 4,5$ Hz, 2H).

Exemplul 236

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-236)

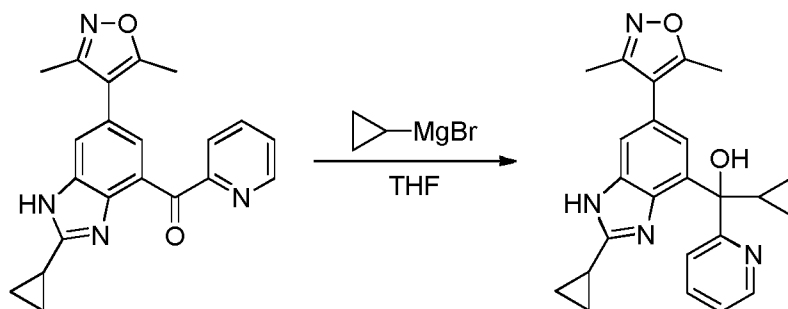


tert-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (35 mg, 0,076 mmol) s-a dizolvat în 5 mL THF, în balonul de reacție s-a adăugat bromură de ciclopropilmagneziu la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a agitat la TC peste noapte. Apoi s-a stins cu apă. La amestecul prelucrat s-a adăugat 1 mL de TFA, s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Apoi solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă pentru a obține ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. 429,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,49-8,48 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,44-1,42 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H).

Exemplul 237

Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-237)

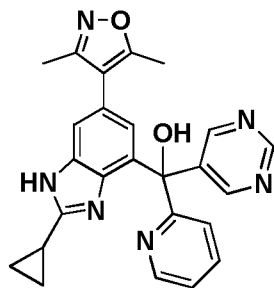


- 5 Bromură de ciclopropilmagneziu (0,9 mL, 0,45 mmol) s-a adăugat la o soluție de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (piridin-2-il)metanolă (40 mg, 0,11 mmol) în THF (1,2 mL) la temperatura camerei și s-a lăsat sub agitare timp de 30 de minute înainte de a fi stinsă cu apă, concentrată și purificată prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol

$C_{24}H_{24}N_4O_2$ 401,4 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (dt, $J = 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,1, 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,42-1,24 (m, 4H), 0,70-0,40 (m, 4H).

Exemplul 238 și 239

- 15 (R) și (S)-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol



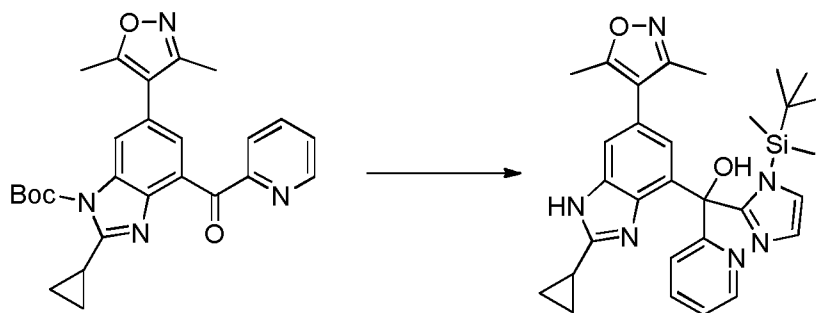
Enantiomerii descriși prin compusul 1020-108 s-au separat printr-o coloană chirală (DAICEL, ChiralPak AD-H, Heptan/IPA 70:30) pentru a se obține următorii enantiomeri.

- 20 Compusul din prima eluție este 1020-238; compusul din a doua eluție este 1020-239.

Exemplul 240

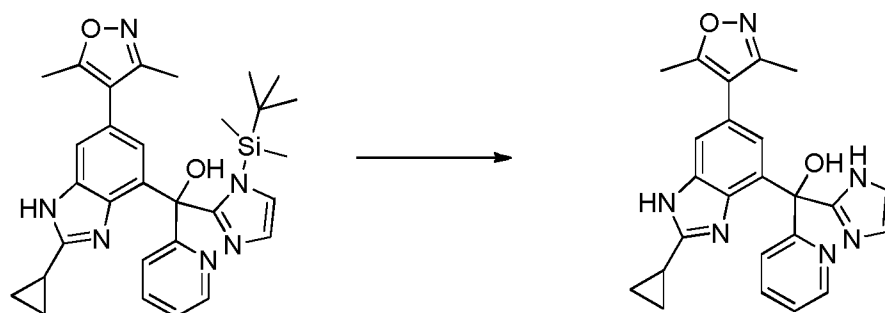
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-240)

- 25 Etapa 1: Obținerea (1-(terț-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol



- La o soluție de N-TBS imidazol (16 mg, 0,087 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat LiBu (0,044 mmol) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. La soluție s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (20 mg, 0,044 mmol) în THF (3 mL). Soluția de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-50% MeOH/ CH_2Cl_2) pentru a obține fracțiunea conținând (1-(terț-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol identificat prin CLSM, care s-a utilizat pentru următoarea deprotejare fără purificare suplimentară.

Etapă 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol



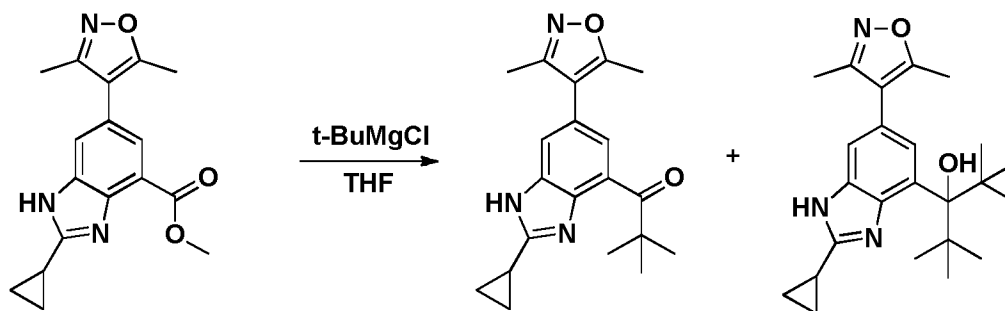
- La o soluție de (1-(terț-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol brut în THF (5 mL) s-a adăugat TBAF (0,029 g, 0,11 mmol) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 20 de ore. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol.

- $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. SM m/z 427,1 ($M+1$). ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,76 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,15 (ddd, $J = 8,2, 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 (ddd, $J = 8,2, 5,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,45 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,41 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 2H), 1,28 (ddd, $J = 7,8, 3,6, 1,8$ Hz, 3H).

Exemplul 241 și 242

- 1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-onă (1020-241) și

3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ol (1020-242)



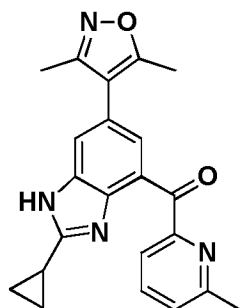
Intr-un balon uscat la flacără conținând metil 2-6--ciclopropil- (3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (50 mg, 0,16 mmol) în THF s-a adăugat clorură de terț-butilmagneziu (1,6 mL, 1,6 mmol) în THF. Reacție s-a lăsat să se completeze timp de 24 de ore. După completare, soluția s-a stins cu DI H₂O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-onă. În unele cazuri, cetona, alcoolul secundar și terțiar s-au izolat și caracterizat.

Compusul 1020-241: C₂₀H₂₃N₃O₂. SM. m/z 338,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (dd, J = 30,6, 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 4H).

Compusul 1020-242: C₂₄H₃₃N₃O₂. SM. m/z 396,3 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36-1,26 (m, 1H), 1,13 (d, J = 9,0 Hz, 23H).

Exemplul 243

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanonei (1020-243)

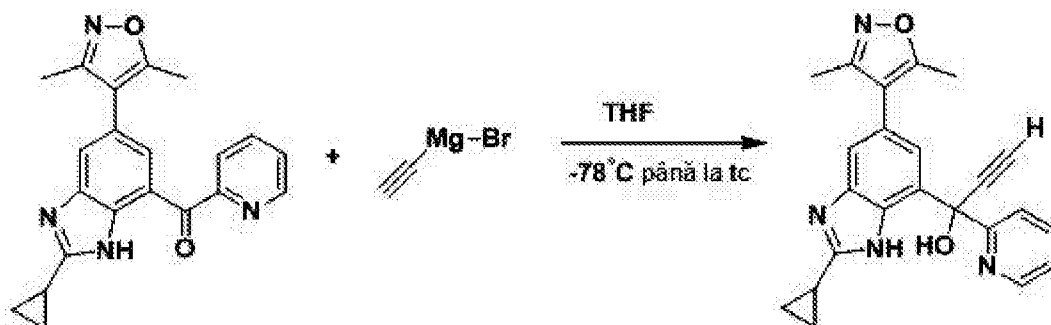


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona s-a sintetizat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 241, substituind clorura de terț-butilmagneziu cu bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu.

C₂₂H₂₀N₄O₂. SM. m/z 373,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,25-1,18 (m, 4H).

Exemplul 244

1-(2-Ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (1020-244)

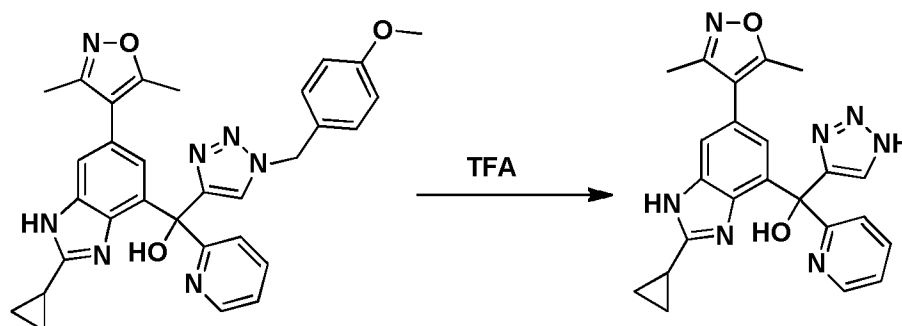


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (piridin-2-il) metanol (100 mg, 0,28 mmol) s-a dizolvat în THF (10 mL) și s-a răcit la -78°C în atmosferă de argon. La acest amestec s-a adăugat bromură de etinilmagneziu 0,5 M (5,6 mL, 2,8 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a lăsat să reacționeze timp de 24 de ore. Amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu apoasă, s-a extras 3x cu EtOAc, apoi s-a spălat cu clorură de amoniu, apă, soluție de săruri înainte de uscarea straturilor organice pe sulfat de sodiu. Materialul s-a filtrat și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține materialul brut care s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând Hex/EtOAc ca eluent pentru a obține 1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol.

CLSM ($m/z + 1$) 385,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (dt, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,29 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,33-1,22 (m, 4H).

Exemplul 245

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1020-245)

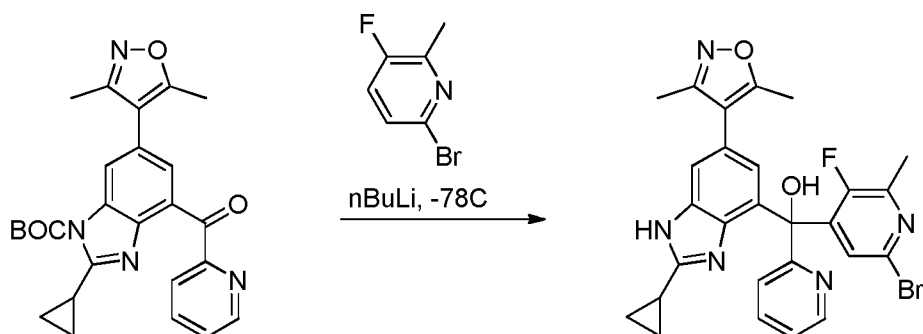


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (25 mg, 0,05 mmol) din ag-2238 s-a dizolvat în 5 mL de TFA și s-a încălzit la 65°C timp de 4 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și materialul brut s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol sub formă de sare TFA.

CLSM ($m/z + 1$) 428,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{Metanol}-d_4$) δ 8,58 (ddd, $J = 5,0, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,3, 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H).

Exemplul 246

(6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-246)

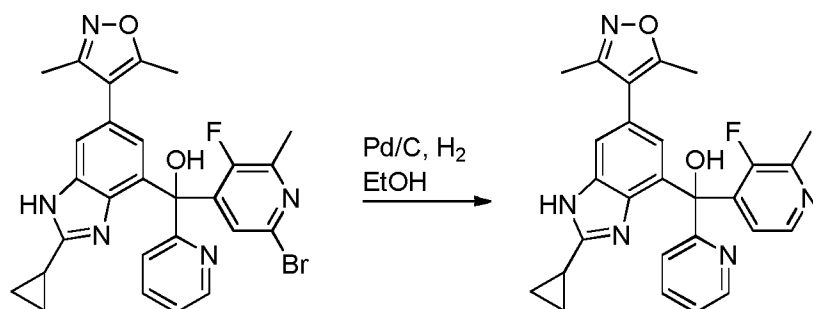


(6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanolul s-a sintetizat utilizand 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridină și terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 5

$C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$ SM = 548,50 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,61-8,52 (m, 1H), 7,72 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 7,28 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,37 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13-1,96 (m, 4H), 1,24-1,12 (m, 2H), 1,07 (dt, $J = 8,6, 3,4$ Hz, 2H).

Exemplul 247

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-247)

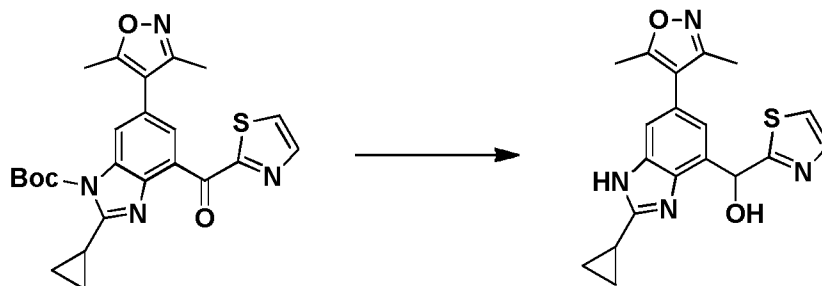


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,07 mmol) s-a dizolvat în EtOH (5 mL) și la amestecul de reacție s-a adăugat Pd/C (20 mg). Amestecul de reacție s-a degazat apoi și s-a plasat într-o atmosferă de hidrogen prin balon. După 2 ore reacția s-a stopat și amestecul s-a filtrat prin celită. EtOH s-a condensat și s-a purificat prin CLPI cu FI de 0-40% (acetonitril/apă m/0,1% TFA).

$C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$ SM = 470,25 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,58-8,47 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,79 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,30 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,57-2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (dq, $J = 7,9, 4,6$ Hz, 2H).

Exemplul 248

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (tiazol-2-il)metanol (1020-248)

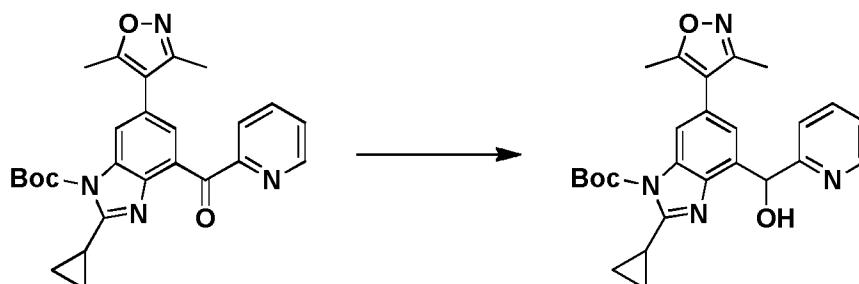


- terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tiazole-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat s-a dizolvat în 2 mL de MeOH, vasul de reacție s-a plasat apoi în baie de gheață, la soluție s-a adăugat NaBH₄ (10 mg, 0,26 mmol), s-a ridicat încet T la TC, s-a agitat peste noapte. Apoi amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl, s-a extras cu EtOAc pentru a obține 170 mg de produs brut. S-au dizolvat 60 mg de produs brut în EtOAc, s-au adăugat 0,5 mL de TFA, amestecul s-a încălzit peste noapte la 60°C, apoi s-a evaporat solventul, reziduul s-a purificat cu CLPÎ preparativă pentru a obține 25 mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (tiazol-2-il) metanol.
- 10 C₁₉H₁₈N₄O₂S. 367,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H).

Exemplul 249

- 4-(4-(Ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-249)

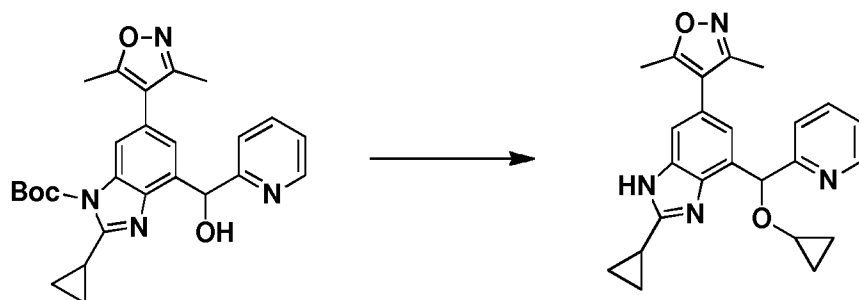
Etapa 1:



- terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (170 mg, 0,37 mmol) s-a dizolvat în 5 mL de MeOH, s-a redus T până la 0 grade, s-a adăugat NaBH₄ (21 mg, 0,56 mmol) la soluție, s-a ridicat încet T până la temperatura camerei, s-a agitat peste noapte. apoi reacția s-a stins cu NH₄Cl, s-a extras cu EtOAc, s-a evaporat solventul organic pentru a se obține 170 mg de 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol brut.

- 25 C₂₆H₂₈N₄O₄. 461,5 (M+1).

Etapa 2:

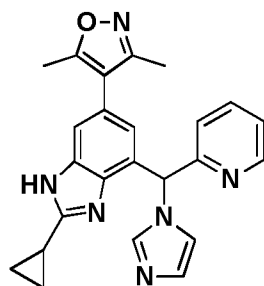


4-(4-(Ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (32mg, 0,09 mmol) s-a dizolvat în 5 mL de DCM, la soluție s-a adăugat SOCl_2 (42mg, 0,36 mmol), s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Apoi la amestecul de reacție s-a adăugat ciclopropanol (41 mg, 0,7 mmol) la temperatura camerei. Reacția s-a completat instantaneu și s-a stins cu soluție ap. de NaHCO_3 , s-a evaporat solventul organic, reziduul s-a purificat cu CLPÎ prep. pentru a obține 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. 401,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82-8,81 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 8H).

Exemplul 250

4-(4-((1H-imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-250)



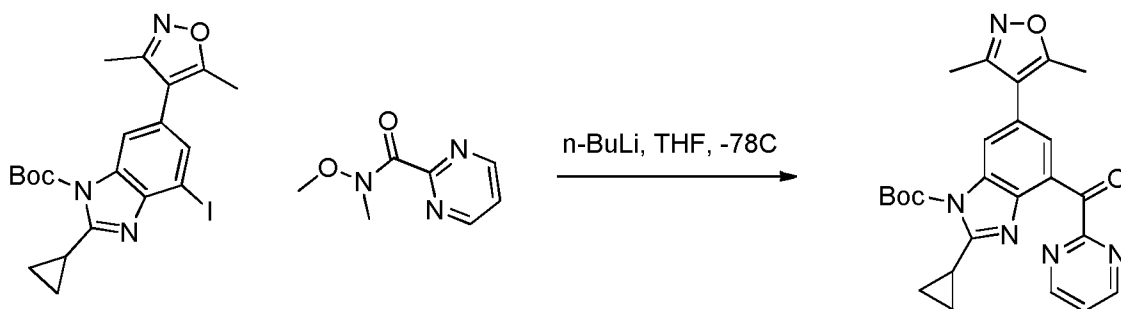
4-(4-((1H-Imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul s-a sintetizat într-un mod similar cu cel din Exemplul 249.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. 411,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01-9,00 (m, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34-1,24 (m, 4H).

Exemplul 251

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-251)

Etapa 1: terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



Intr-un, balon uscat, cu fund rotund purjat cu argon s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (2,00 g 0,004 mol) in THF (75 mL), balonul s-a plasat într-o baie la -78°C . La amestecul de reacție s-a adăugat n-butilitriu (3,39 mL, 0,01 mol) pentru o perioadă de 2 minute. N-metoxi-N-metilpirimidin-2-carboxamidă (1,74g 0,01 mol) in 25mL de THF s-a adăugat rapid și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 10 minute. La amestecul de reacție s-a adăugat clorură de amoniu sat. (50 mL) urmată de EtOAc

(250 mL). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri sat. (50 mL), apoi s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a condensat până la un ulei cafeniu închis. Materialul s-a purificat apoi prin cromatografie cu fază normală 0-50% EtOAc/Hexani pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidine-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat care s-a

5 utilizat pentru exemplele următoare.

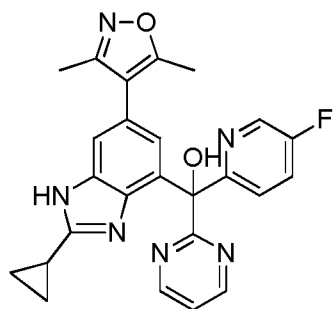
Etapa 2: ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol



- terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100mg, 0,21 mmol) s-a dizolvat în THF (5 mL), reacția s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat bromură de ciclopentilmagneziu (2,0M) (0,43 mL, 0,87 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 de minute, la amestecul de reacție s-a adăugat clorură de amoniu sat. (15 mL) urmată de EtOAc (20 mL). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri sat. (15 mL), apoi s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a condensat până la un ulei de culoare galbenă.
- 15 Materialul s-a trecut apoi printr-un dop de silice mic și s-a condensat. Acest ulei s-a dizolvat apoi în DCM (5 mL) și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 de minute, apoi s-a condensat până la un ulei galben. Reziduul s-a purificat prin CLPI cu FI (5-50% acetonitril/apă), obținându-se ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanolul.
- 20 $C_{25}H_{27}N_5O_2$ SM = 430,23 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 10,83 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 1,70-1,43 (m, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,34-1,13 (m, 7H).

Exemplul 252

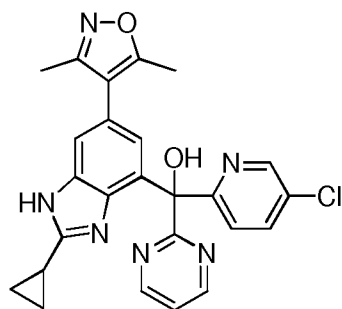
- 25 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-252)



- (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanolul s-a sintetizează utilizând bromură de 2-magneziu-5-fluoropiridină și terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidine-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxilat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 248, Etapa 2.
- 30 $C_{25}H_{21}FN_6O_2$ SM = 457,27 ($M+H^+$). 1H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,79 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,39 (td, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,39 (s, 0H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 10,5$ Hz, 0H), 2,18 (s, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H).
- 35

Exemplul 253

(5-Cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-253)

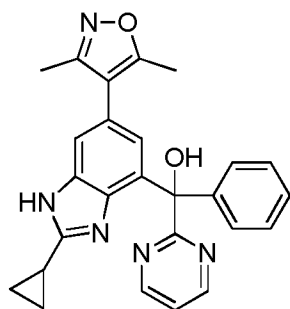


- 5 5-Cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanolul s-a sintetizat utilizând bromură de 2-magneziu-5-cloropiridină și terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidine-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 248, Etapa 2.

10 $C_{25}H_{21}ClN_6O_2$ SM = 473,36 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49-1,18 (m, 7H), 0,92-0,83 (m, 1H).

Exemplul 254

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-254)

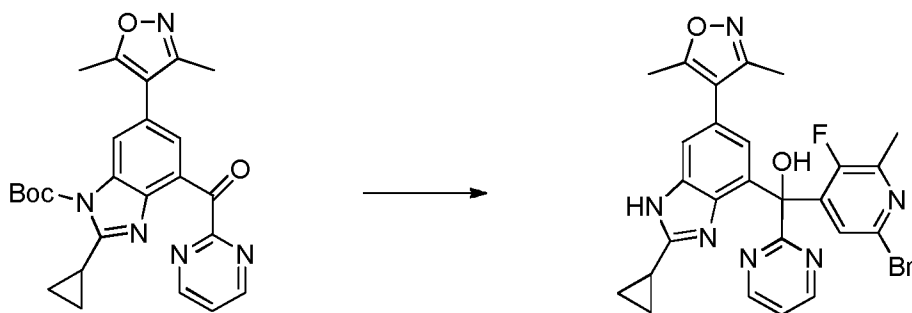


- 15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanolul s-a sintetizat utilizând bromură de fenilmagneziu și terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat într-o manieră similară cu cea din Exemplul 248, Etapa 2.

20 $C_{26}H_{23}N_5O_2$ SM = 438,28 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 7,22 (dd, *J* = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Exemplul 255

- 25 (6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-255)

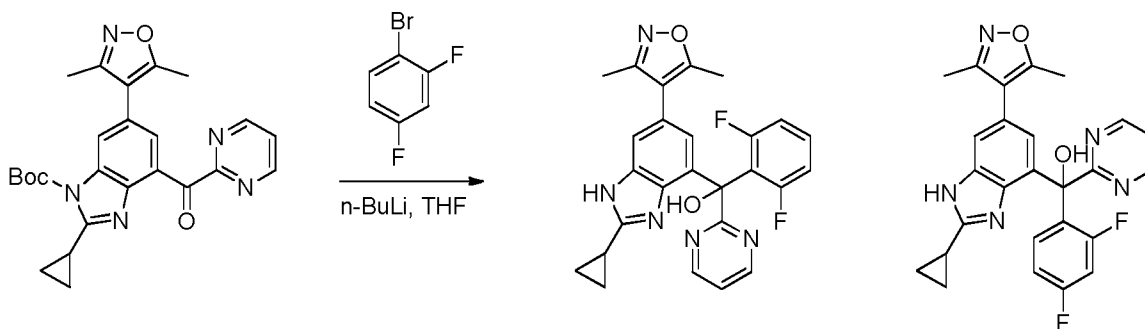


- La o soluție de 2-bromo-5-fluoro-6-metilpiridină (165 mg, 0,87 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat BuLi (56 mg, 0,87 mmol, 1,6 M în hexan) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. La soluție s-a adăugat o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,22 mmol) în THF (2 mL) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. NH₄Cl ap. s-a adăugat și soluția s-a extras cu EtOAc (200 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH în CH₂Cl₂) pentru a obține intermediarul N-Boc protejat care s-a dizolvat în THF (2 mL), TFA (2 mL) și apă (0,1 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 3 ore și s-a concentrat până la uscare sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol.
- C₂₆H₂₂BrFN₆O₂. SM. m/z 549,5 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 8,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,61 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,41-2,29 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 2H).

Exemplul 256 și 257

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-256) și

- (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-257)



- 1-Bromo-2,4-difluorobenzene (520 mg, 2,70 mmol) s-a dizolvat în THF (5 mL) și s-a răcit la -78°C. n-BuLi (1,68 mL, 2,70 mmol, 1,6 M) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute la -78°C. La reacție s-a adăugat Compus A. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute, apoi la reacție s-a adăugat clorură de amoniu sat. (15 mL) urmată de EtOAc (20 mL). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri sat. (15 mL), apoi s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a condensat până la un ulei. Materialul s-a trecut apoi printr-un dop de silice mic și s-a condensat. Acest ulei s-a dizolvat apoi în DCM (5 mL) și s-a adăugat TFA (1 mL). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 de minute, apoi s-a condensat până la un ulei. Reziduul s-a purificat prin cromatografie cu fază normală (0-10%) MeOH/DCM.
- (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol: C₂₆H₂₁F₂N₅O₂ SM = 474,22 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,83 (dd, *J* = 10,2, 4,9 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 17,4, 1,5 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H),

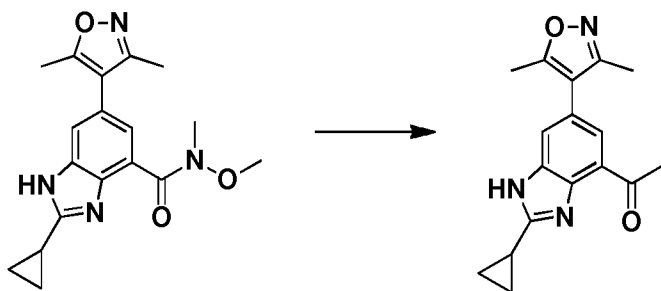
6,98-6,89 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H).

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol: $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ SM = 474,28 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,22 (q, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 2,99 (s, 0H), 2,86 (d, $J = 0,8$ Hz, 0H), 2,59 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H).

Exemplul 258

1-((3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(2-ciclopropil)-1-(piridin-3-il)etanol (1020-258)

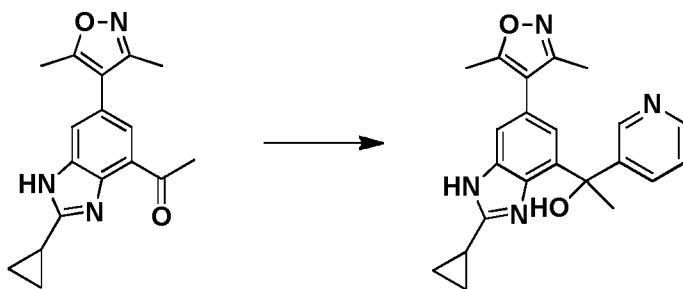
Etapa 1:



2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamidă (116mg, 0,34 mmol) s-a dizolvat în THF (2 mL), vasul de reacție s-a pus într-o baie de gheață. La soluție s-a adăugat bromură de metilmagneziu (0,45 mL, 3M în THF) și s-a agitată la 0°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu soluție de săruri, s-a extras cu EtOAc, s-a evaporat solventul organic pentru a se obține 16 mg de 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanonă.

$C_{17}H_{17}N_3O_2$. 296,2 (M+1).

Etapa 2:

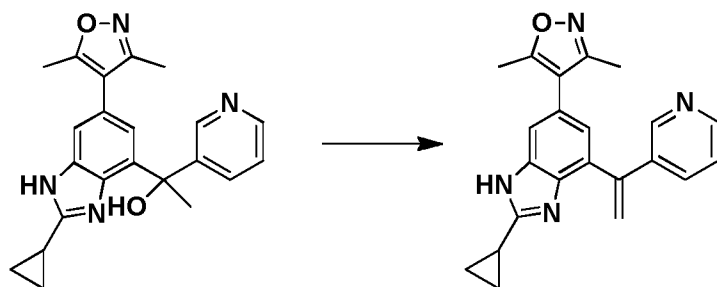


1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanonă (30 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat în THF (1 mL), balonul de reacție s-a pus în baie de gheață. La soluție s-a adăugat bromură de 2-piridilmagneziu (2,4 mL, 0,25 M în THF) și s-a agitat la TC peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu soluție de săruri, s-a re-extras cu EtOAc, s-a evaporat solventul organic și apoi s-a purificat cu CLP₁ prep. pentru a obține 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol.

$C_{22}H_{22}N_4O_2$. 373,3 (M-1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 8,34 (tt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H).

Exemplul 259

4-(2-Ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-259)

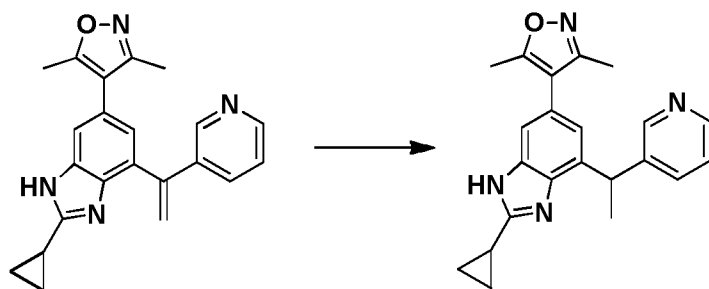


1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1 (piridin-3-il)etanol (10mg, 0,27 mmol) s-a dizolvat în 2 mL de TFA, s-a încălzit la 160°C în reactor cu microunde timp de 6 ore. Solventul s-a evaporat, iar reziduul s-a purificat prin cromatografie CLPI preparativă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$C_{22}H_{20}N_4O$. 357,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,78-7,63 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H).

Exemplul 260

4-(2-Ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il) etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-260)

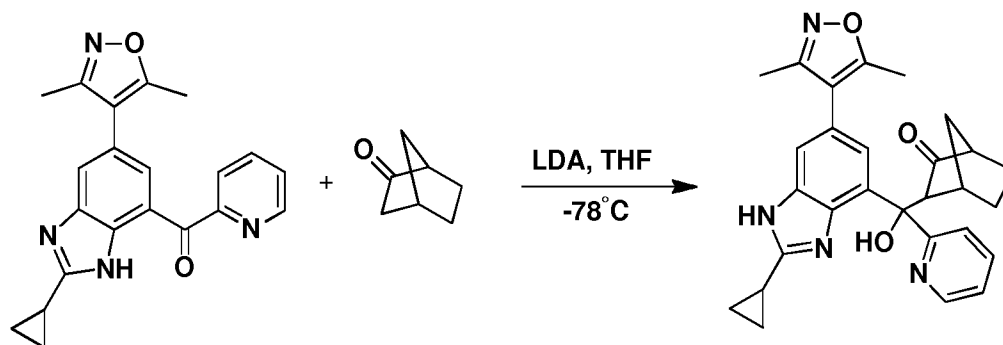


4-(2-Ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (5mg, 0,014 mmol) s-a dizolvat în EtOAc (2 mL). Balonul de reacție s-a degazat și la soluție s-a adăugat paladiu (5 mg, 10% pe cărbune activat). Balonul s-a degazat din nou și un balon de hidrogen s-a pus pe partea de sus a flaconului de reacție. Amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi amestecul de reacție s-a filtrat, solventul s-a evaporat, iar reziduul s-a purificat cu CLPÎ prep., pentru a obține 5 mg de 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il) etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

$C_{22}H_{22}N_4O$. 359,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,85 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H).

Exemplele 261 și 262

3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă (1020-261) și (1020-262)



Norcamfor (494,84 mg, 4,49 mmol) s-a preluat în THF (40 mL) într-un balon purtat cu argon uscat. Soluția s-a răcit la -78°C în atmosferă de argon. La acest amestec s-a adăugat încet diizopropilamidă de litiu 2M (2,34 mL) și amestecul de reacție s-a lăsat să se maturizeze timp de 30 de minute. În acest moment o soluție de (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il) (piridin-2-il)metanonă (230 mg, 0,64 mmol) în 20 mL de THF s-a adăugat rapid și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la -78°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție s-a îndepărtat din baia de gheață și s-a lăsat să se încălzească timp de 30 de minute. Amestecul de reacție s-a stins în EtOAc sub agitare, clorură de amoniu apoasă și s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă apoi cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă. O porție din acest material s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține 2 diastereomeri ai 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onei.

CLSM ($m/z + 1$) 469,2.

1020-261 – Diastereomerul „A”

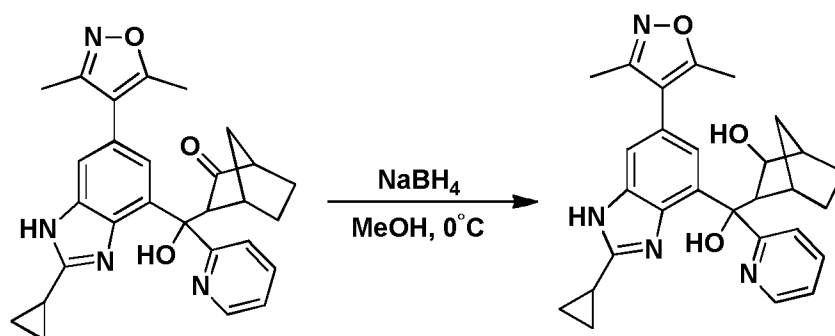
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 30,1\text{ Hz}$, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 42,0\text{ Hz}$, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,39-1,81 (m, 6H), 1,53 (dd, $J = 31,5, 18,4\text{ Hz}$, 2H), 1,36-1,06 (m, 5H), 0,89 (d, $J = 50,4\text{ Hz}$, 3H).

1020-262 – Diastereomerul „B”

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 9,33 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, 1H), 8,50 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 8,15 (t, $J = 6,9\text{ Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 1,5\text{ Hz}$, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,00 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (td, $J = 8,0, 3,2\text{ Hz}$, 2H), 1,68 (dp, $J = 7,3, 4,1, 3,6\text{ Hz}$, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,11 (qd, $J = 6,2, 3,2\text{ Hz}$, 3H), 0,95 (dd, $J = 9,6, 4,5\text{ Hz}$, 1H), 0,75 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 1H).

25 Exemplul 263

3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-263)



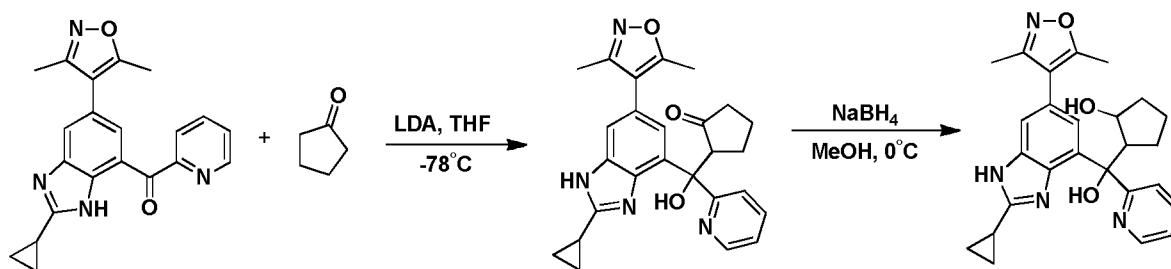
3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă brută (300 mg, 0,64 mmol) s-a preluat în 25mL de metanol și s-a răcit la 0°C în atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat borohidruură de sodiu (145 mg, 3,84 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la 0°C . După 2 ore reacția s-a stins în EtOAc sub agitare, clorură de amoniu apoasă și s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă apoi cu soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă. Materialul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând Hex/EtOAc ca eluent. Materialul s-a purificat

apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol ca un amestec racemic sub formă de sare TFA.

5 CLSM ($m/z + 1$) 471,2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,62 (ddd, $J = 5,1, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,85 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 2,68 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 5,4, 1,8$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 4H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,55-1,28 (m, 10H).

Exemplul 264 și 265

10 2-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol (1020-264) și (1020-265)



Etapa 1: Obținerea 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanonei

15 Ciclopentanonă (0,13 mL, 1,46 mmol) s-a preluat în THF (5 mL) într-un balon purjat cu azot uscat. Soluția s-a răcită la -78°C în atmosferă de argon. La aceasta s-a adăugat încet diizopropilamidă de litiu 2M (0,73 mL) și amestecul de reacție s-a lăsat să se maturizeze timp de 30 de minute. În acest moment o soluție de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il) (piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,21 mmol) în 1 mL de THF s-a adăugat încet și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la -78°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție s-a stins în EtOAc sub agitare, clorură de amoniu apoasă, s-a extras de 3 ori cu EtOAc, s-a spălat cu apă, soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat apoi sub presiune redusă (92 mg, 100%).

CLSM ($m/z + 1$) 443,1.

25 Etapa 2: Obținerea 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanolului

30 2-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanonă brută (92 mg, 0,21 mmol) s-a preluat în 5 mL de metanol, s-a răcit la 0°C în atmosferă de azot și la acest amestec s-a adăugat borohidruură de sodiu (23,75 mg, 0,63 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 2 ore la 0°C . Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și amestecul de reacție s-a diluat în EtOAc și clorură de amoniu ap. Amestecul de reacție s-a extras apoi 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă, soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat apoi sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol ca doi diastereomeri.

35 CLSM ($m/z + 1$) 445,2.

1020-264 – Diastereomerul „A”

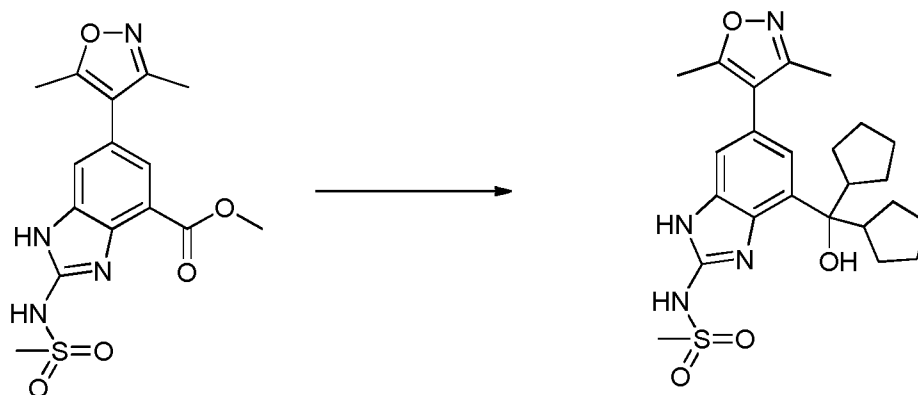
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53-8,39 (m, 1H), 7,92 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,93 (dt, $J = 6,1, 4,3$ Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83-1,07 (m, 11H).

40 1020-265 – Diastereomerul „B”

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65-8,53 (m, 1H), 8,00 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,42 (ddd, $J = 12,0, 8,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,73 (ddd, $J = 13,1, 8,3, 5,0$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,46-1,27 (m, 6H).

Exemplul 266

N-(4-(Diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-266)

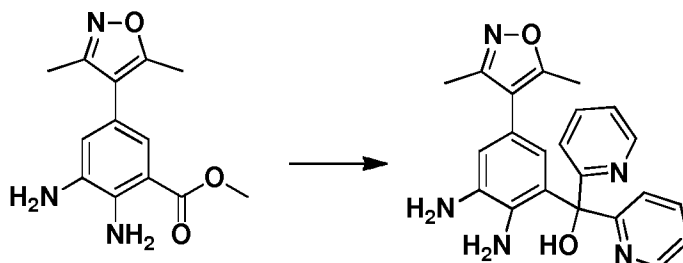


- 5 La un amestec care conține metil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (40 mg, 0,11 mmol, 1 echiv.) și THF (3 mL) s-a adăugat clorură de cilopentilmagneziu (0,38 mL, 0,77 mmol, 7 echiv.) la 0°C timp de 30 min. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, apoi cu soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat
- 10 prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(4-(diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă.

CLSM (m/z + 1) 472,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,20 (bs, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,43-1,15 (m, 16H).

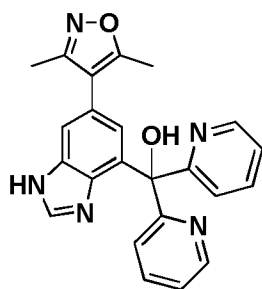
Exemplul 267

- 15 (6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-267)

Etapă 1:

- Butyllitium (1,6 M în hexan, 21 mL, 34 mmol) s-a adăugat în picături la o soluție de 2-bromopiridină (3,0 mL, 31 mmol) în MeTHF (100 mL) la -78°C. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră și s-a adăugat metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) benzoat (2g, 7,7 mmol) în MeTHF (10 mL). Amestecul de reacție s-a încălzit la temperatura camerei și s-a stins cu HCl 1M, s-a neutralizat cu soluție de bicarbonat de sodiu, s-a extras cu acetat de etil și s-a purificat prin cromatografie pe silicagel (EtOAc/MeOH/NH₄OH) pentru a obține (2,3-diamino-5-(3,5-
- 20 dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 7,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

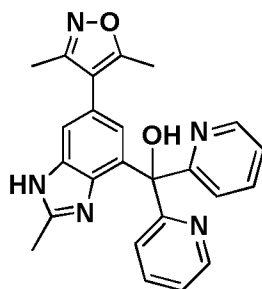
Etapa 2:

- 5 (2,3-Diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,19 mmol) s-a dizolvat in acid formic (1 mL) și s-a încălzit la 120°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$C_{23}H_{19}N_5O_2$ 398,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 8,51 (ddd, $J = 5,0, 1,7, 0,9$ Hz, 2H), 7,89 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 2H), 7,37 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,1$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Exemplul 268

- 10 (6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-268)

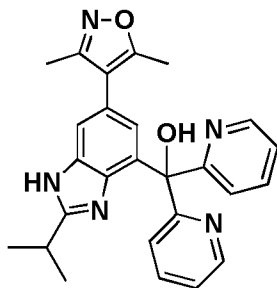


- 15 O soluție de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) și hidrociorură de acetimidat de etil (52 mg, 0,52 mmol) s-a încălzit la 50°C timp de 24 de ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține produsul dorit.

$C_{24}H_{21}N_5O_2$ 412,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,61-8,43 (m, 2H), 7,88 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 2H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

- 20 **Exemplul 269**

(6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-izopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-269)

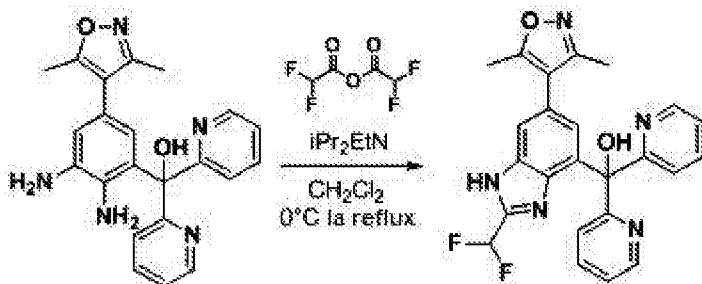


- 25 Compusul din titlu s-a obținut într-o manieră similară celei din Exemplul 268, utilizând hidrociorură de acetimidat de izopropil.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63-8,44 (m, 2H), 7,88 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 2H), 7,71-7,54 (m, 3H), 7,37 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,58 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Exemplul 270

- 5 (2-(Difluorometil)-6-(4-il-3,5-dimetilizoxazol)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-270)

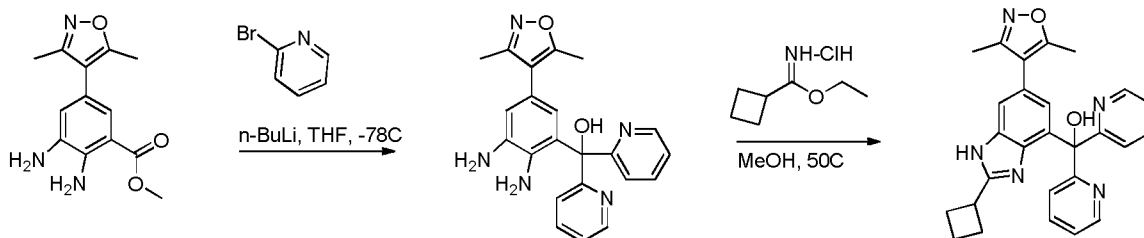


- 10 (2,3-Diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol (30,0 mg, 0,049 mmol) s-a tratat cu anhidridă difluoroactică (8,5 mg, 0,049 mmol) în prezența iPr_2EtN (0.1 mL) în CH_2Cl_2 (3 mL) la 0°C timp de 15 min. Amestecul de reacție s-a încălzit în condiții de reflux timp de 15 ore. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, amestecul s-a purificat prin CLPI preparativă pentru a obține (2-(difluorometil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

- 15 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$. SM. 448,1 (M+1). ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,23 (td, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,70 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Exemplul 271

- (2-Ciclobutil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-271)



20

Etapa 1:

- 25 2-Bromopiridină (1,83 mL, 19 mmol) s-a dizolvat în THF (75 mL) și apoi s-a răcit la -78°C. $n\text{-BuLi}$ (12 mL, 19 mmol, 1,6 M) s-a adăugat apoi. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite 2 minute, apoi (metil 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)benzoat (1,0 g, 3,8 mmol) s-a adăugat în THF (25 mL), amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. La amestecul de reacție s-a adăugat clorură de amoniu saturată (50 mL), urmată de EtOAc (100 mL). Stratul organic s-a spălat cu soluție de săruri saturată (50 mL) apoi s-a uscat pe sulfat de magneziu și s-a condensat până la un ulei închis la culoare.

Etapa 2:

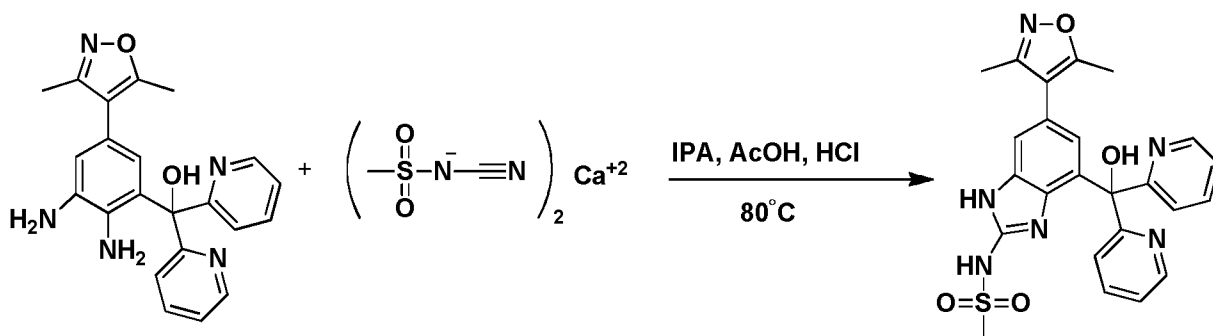
- 30 Materialul s-a trecut apoi printr-un dop de silice mic și s-a condensat pentru a obține 350 mg de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol. (2,3-Diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il) fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) s-a luat și s-a dizolvat în metanol (10 mL) și la acest amestec s-a adăugat hidroclorură de ciclobutancarbidat de etil (64 mg, 0,39 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a condensat apoi și s-a purificat prin CLPI cu FI (0-50% acetonitril/apă)

35

$C_{27}H_{25}N_5O_2$ SM = 452,25 (M+H⁺). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,56 (dt, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 3,83 (dd, *J* = 16,9, 8,0 Hz, 1H), 2,49 (q, *J* = 9,7 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 1,25 (s, 1H).

Exemplul 272

- 5 N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidă (1020-272)

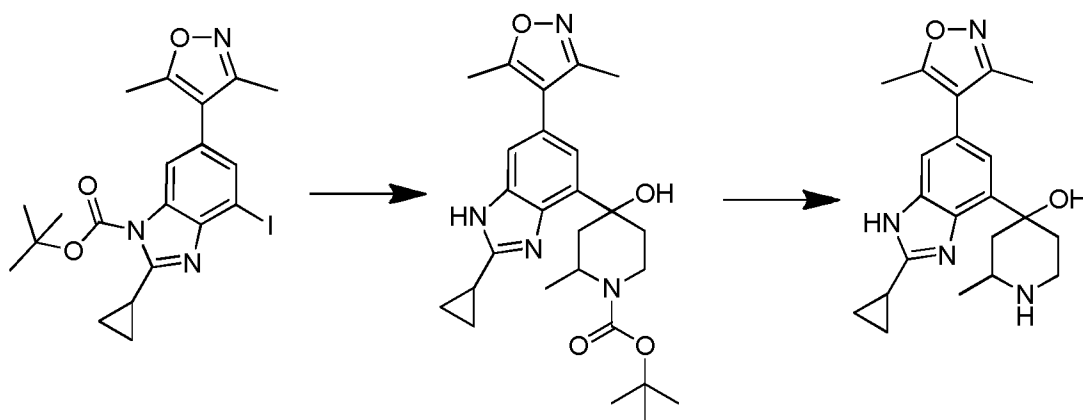


- Obținerea N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamidei din (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol s-a realizat într-un mod similar cu N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida. Substanțele solide izolate s-au purificat apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține N-(6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida sub formă de sare TFA.

- 15 CLSM (*m/z* + 1) 491,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,50 (ddd, *J* = 4,8, 1,7, 0,8 Hz, 2H), 7,87 (td, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Exemplul 273

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (1020-273)



20

- La o soluție de iodură (0,070 g) și cetona (0,047 g) la -78°C în THF (4 mL) s-a adăugat prin picurare BuLi (2,5 M, hexan, 0,1 mL) și soluția s-a încălzit la temperatura camerei (Etapă 1). După adăugarea MeOH (1 mL), volatilele s-au îndepărtat, reziduul s-a dizolvat în TFA, volatilele s-au îndepărtat, iar reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (etapa 2).

Etapă 1: CLSM (*m/z* + 1) 467,1.

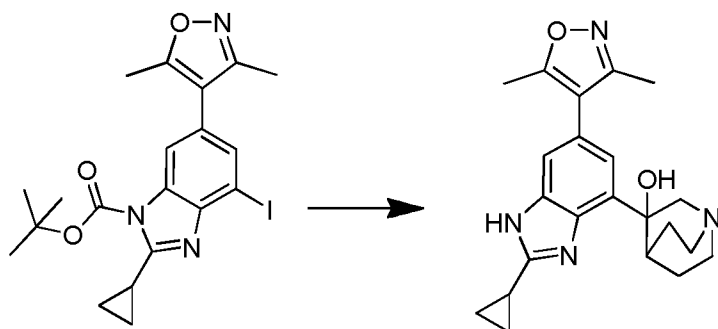
Etapă 2: CLSM (*m/z* + 1) 367,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,43 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,54 (dtd, *J* = 18,3, 7,6, 6,9, 4,4 Hz, 2H), 3,38 (p, *J* = 1,6 Hz, 0H), 3,11

25

(ddd, $J = 13,2, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 3,03 (p, $J = 1,6$ Hz, 0H), 2,61-2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 3H), 1,31 (dt, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H).

Exemplul 274

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(chinuclidin-3-il)metanol
5 (1020-274)



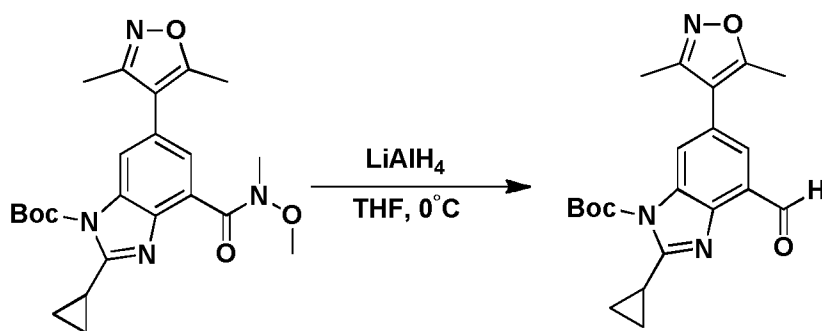
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(chinuclidin-3-il)metanolul s-a sintetizat într-un mod similar cu cel din Exemplul 273, utilizand chinuclidin-3-onă.

10 CLSM ($m/z + 1$) 379,3.

Exemplul 275

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol (1020-275)

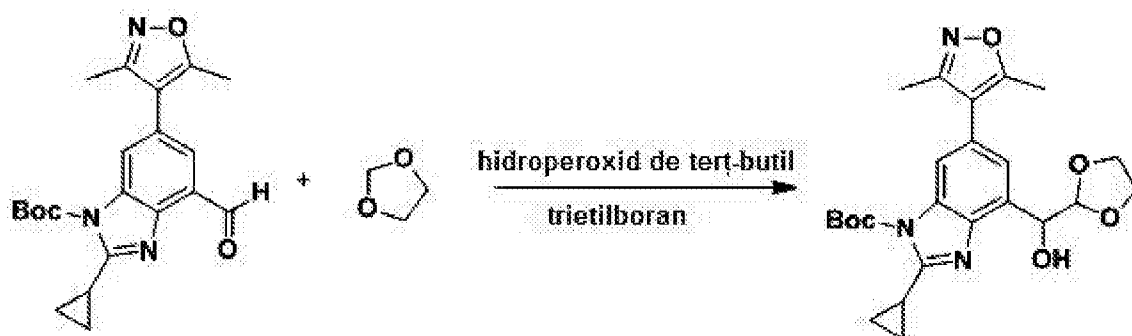
15 Etapă 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



Intr-un balon uscat la flacără, purjat cu azot s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoi)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (5 g, 11,35 mmol) și 20 mL de THF. Amestecul de reacție s-a agitat și s-a răcit la -78°C în atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat încet hidrură de litiualuminiu 1M în eter dietilic (18 mL, 18 mmol). Amestecul de reacție s-a stins într-un balon mare cu EtOAc sub agitare, s-a diluat cu clorură de amoniu care s-a pre-răcit la 0°C . Suspensia brută s-a filtrat prin celită, apoi s-a extras cu EtOAc (3x) și straturile organice s-au spălat cu apă și apoi cu soluție de săruri. Straturile organice s-au uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă și purificarea prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 3,57 g de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (82.5%) sub forma unei pulberi de culoare galbenă.

CLSM ($m/z + 1$) = 381,8.

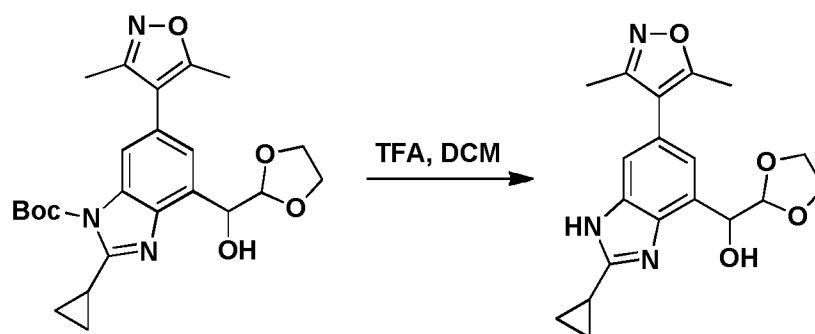
30 Etapă 2: Obținerea terț-butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



- tert-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (500 mg, 1,31 mmol) in 1,3-dioxolan (5 mL) s-a răcit la 0°C în atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat trietilboran 1M (7,87 mL), urmat de hidroperoxid de terț-butil 5,5 M in decan (2,38 mL). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească și să reacționeze timp de 3 zile. La amestecul de reacție s-a adăugat apoi soluție de NH₄OH (5 mL) și după agitare timp de 5 minute s-a adăugat soluție de FeSO₄·H₂SO₄·H₂O (5 mL). Soluția s-a extras cu EtOAc 3x, s-a spălat cu apă, s-a adăugat soluție de FeSO₄·H₂SO₄·H₂O, apă, soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține terț-butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat sub forma unei pelicule galbene (212 mg, 32%).

CLSM (m/z + 1) 455,9.

Etape 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol



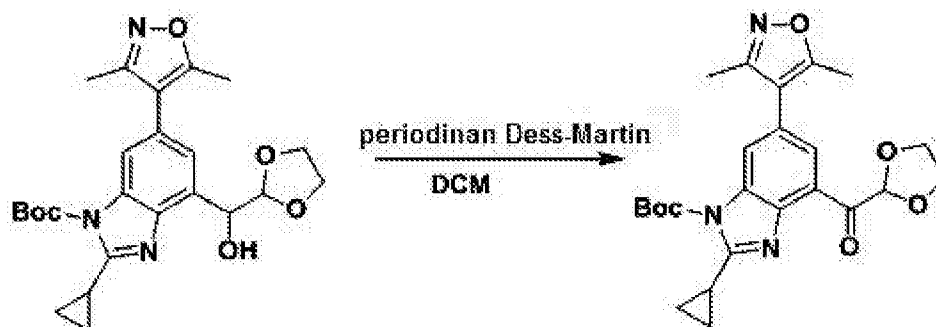
- tert-Butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat brut (53 mg, 0,116 mmol) s-a preluat in 5 mL de DCM și la acest amestec s-a adăugat 1 mL de TFA și amestecul de reacție s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și materialul brut s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol.

CLSM (m/z + 1) 356,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,24-5,93 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,87 (q, *J* = 7,6, 7,1 Hz, 1H), 3,83-3,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,43-1,22 (m, 4H).

Exemplul 276

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol (1020-276)

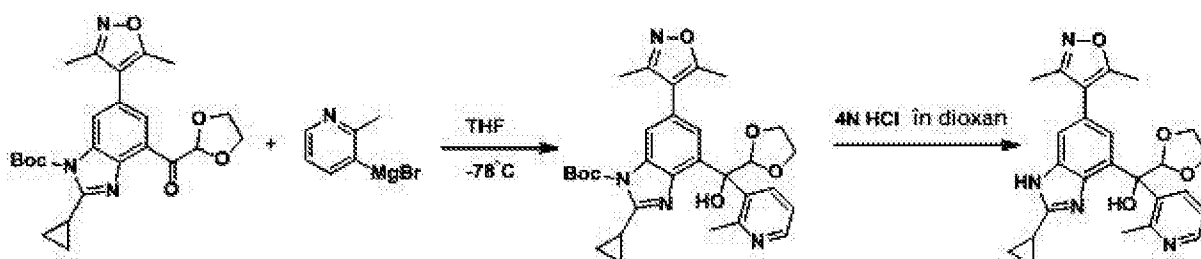
Etape 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolane-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



terț-Butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (600 mg, 1,32 mmol) s-a preluat în 100 mL de DCM și la acest amestec s-a adăugat periodinan Dess-Martin (594,56 mg, 1,58 mmol) și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare la temperatura camerei în atmosferă de azot. După 1 oră amestecul de reacție s-a stins cu tiosulfat de sodiu apos și s-a agitat timp de 15 minute. Amestecul de reacție s-a extras apoi 3x cu EtOAc, s-a spălat cu tiosulfat de sodiu, apă, soluție de săruri și în final s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând Hex/EtOAc ca eluent pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolane-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (160 mg, 27%).

CLSM ($m/z + 1$) 453,8.

Etapă 2: Obținerea terț-butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,11 mmol) s-a preluat în THF (5 mL) și s-a răcit la -78°C în atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu 0,25 M (1,31 mL) în decurs de 5 minute. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la -78°C timp de 30 de minute. Reacția s-a stins apoi în EtOAc sub agitare /clorură de amoniu și s-a extras 3x cu EtOAc, fazele organice s-au spălat cu clorură de amoniu, apă, soluție de săruri, apoi s-au uscat pe sulfat de sodiu. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul brut s-a purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând Hex/EtOAc ca eluent pentru a obține terț-butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (20 mg, 34%).

CLSM ($m/z + 1$) 546,3.

Etapă 3: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanolului

terț-Butil 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (20 mg, 0,037 mmol) s-a dizolvat apoi în 2 mL HCl 4N în dioxan și 2 mL de etanol și s-a încălzit la 75°C timp de 1 oră. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și materialul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol ca un amestec de diastereomeri.

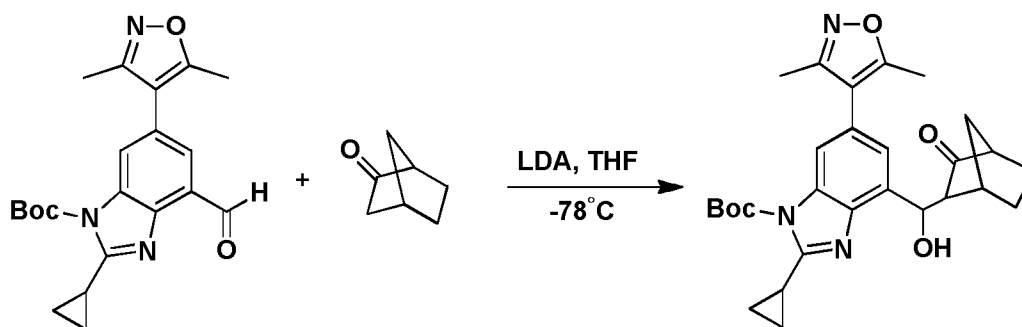
CLSM ($m/z + 1$) 447,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,86 (td, $J = 14,4, 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,87 (dt, $J = 15,4, 6,2$ Hz, 4H), 2,81 (s, 1H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,61-1,26 (m, 4H).

Exemplul 277 și 278

3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă (1020-277) și

(Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilene)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă (1020-278)

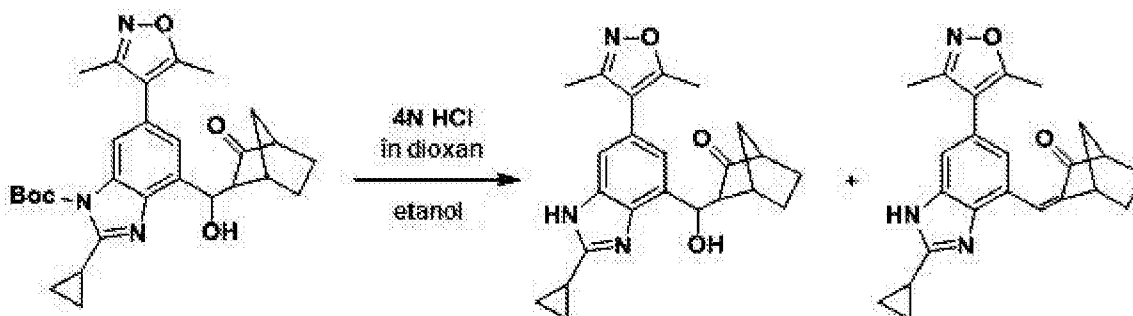
Etapa 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



2-Norbornanonă (173.28 mg, 1,57 mmol) s-a preluat în THF (5 mL) și s-a răcit la -78°C în atmosferă de azot. La acest amestec s-a adăugat încet diizopropilamidă de litiu 2M în THF (0,92 mL) în decurs de 5 minute și soluția rezultată s-a lăsat să se agite timp de 30 de 3 minute. În acest moment o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,26 mmol) în 2 mL de THF s-a adăugat încet. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la -78°C timp de 10 minute înainte de a fi lăsat să se încălzească. Când soluția a ajuns la aproximativ 0°C materialul s-a stins cu clorură de amoniu apoasă sub agitare/EtOAc, s-a extras de 3 ori cu EtOAc, apoi fazele organice s-au spălat cu apă, soluție de săruri și s-au uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat brut ca un amestec de izomeri (50 mg, 39%).

CLSM ($m/z + 1$) 492,1.

Etapa 2: Obținerea 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onei și (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilene)biciclo[2.2.1]heptan-2-onei



2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,1 mmol) s-a dizolvat în 2 mL HCl 4N în dioxani și 2 mL de etanol și s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și materialul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține atât 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă, cât și (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilene)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă ca un amestec de izomeri.

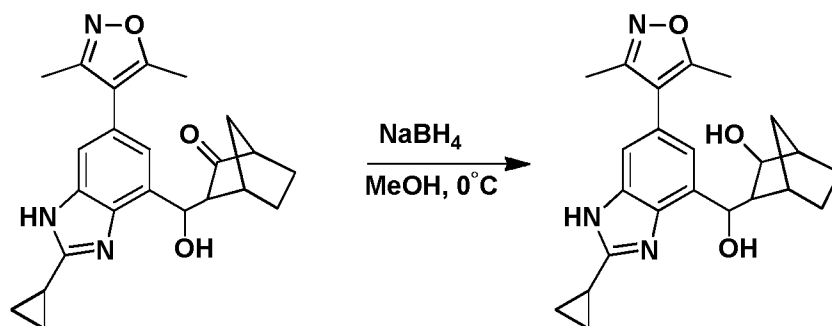
3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă: CLSM ($m/z + 1$) 392,2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 7,51-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,32 (dd, $J = 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,84 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,33 (td, $J = 10,9, 10,1, 4,4$ Hz, 7H).

- (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilene)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă: CLSM ($m/z + 1$) 374,2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 2,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 8H).

Exemplul 279

- 3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-279)

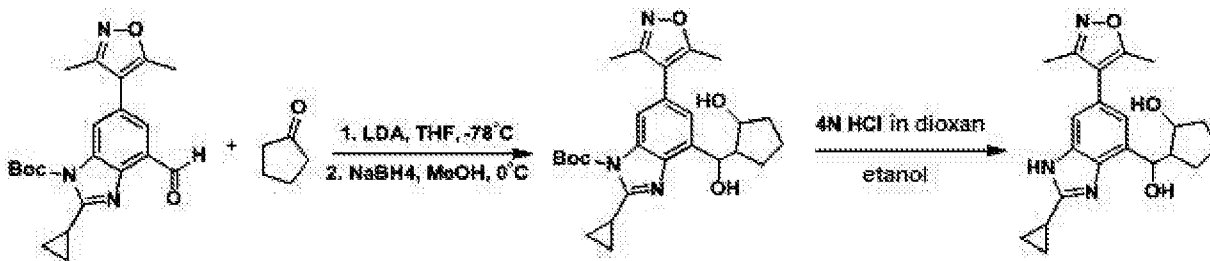


- 3-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-onă (15 mg, 0,04 mmol) s-a dizolvat în MeOH 1m și s-a răcit la 0°C în atmosferă de argon. La aceasta s-a adăugat borohidruură de sodiu (4,35 mg, 0,11 mmol) și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 2 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a diluat în EtOAc/clorură de amoniu apoasă, s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă, apoi cu soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă. Reziduul brut s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol ca un amestec de izomeri.

CLSM ($m/z + 1$) 394,3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,48-0,91 (m, 9H).

Exemplul 280

- 2-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanol (1020-280)



Etapa 1: Obținerea tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilului

- Ciclopentanona (0,14 mL, 1,57 mmol) s-a preluat în THF (5 mL) și s-a răcit la -78°C în atmosferă de argon. La aceasta s-a adăugat încet litiudiizopropilamidă 2M în THF (0,92 mL) în decurs de 5 minute și soluția rezultată s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. În acest moment o soluție de tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,26 mmol) în 2 mL de THF s-au adăugat încet. Amestecul de reacție s-a lăsat

să se agite la -78°C timp de 10 minute, s-a stins în clorură de amoniu apoasă sub agitare/EtOAc, s-a extras 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă, apoi cu soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă. Materialul s-a preluat imediat în 5 mL de metanol, s-a răcit la 0°C și borohidru de sodiu (19,83 mg, 0,52 mmol) s-a adăugat la acesta.

5 Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și să reacționeze timp de 2 ore. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat în EtOAc/clorură de amoniu apoasă, s-a extras de 3x cu EtOAc, s-a spălat cu apă, apoi cu soluție de săruri, apoi s-a uscat pe sulfat de sodiu înainte de a elimina solvenții sub presiune redusă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat brut ca un amestec racemic de 2 diastereomeri.

CLSM (m/z + 1) 468,2.

Etapă 2: Obținerea 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanolului

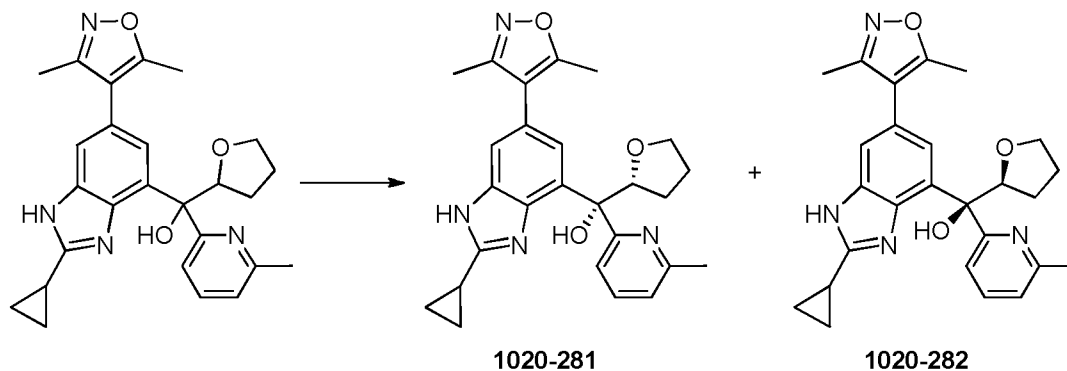
terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (122 mg, 0,26 mmol) s-a preluat în etanol (5 mL) și 2,5 mL de HCl în dioxan. Amestecul s-a încălzit apoi la 65°C timp de 40 de minute. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a se obține sarea TFA a 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanolului ca un amestec racemic de 4 diastereomeri.

20 CLSM (m/z + 1) 368,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (dq, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,3H), 5,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,3H), 4,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,3H), 4,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,5H), 4,34 (t, *J* = 3,5 Hz, 0,3H), 4,10 (dt, *J* = 6,2, 4,3 Hz, 0,3H), 3,85 (q, *J* = 5,3 Hz, 0,5H), 3,61 (dd, *J* = 7,9, 4,3 Hz, 0,3H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,21 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 1,88-1,26 (m, 10H).

25 Exemplul 281 și 282

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-281) și

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-282)



30

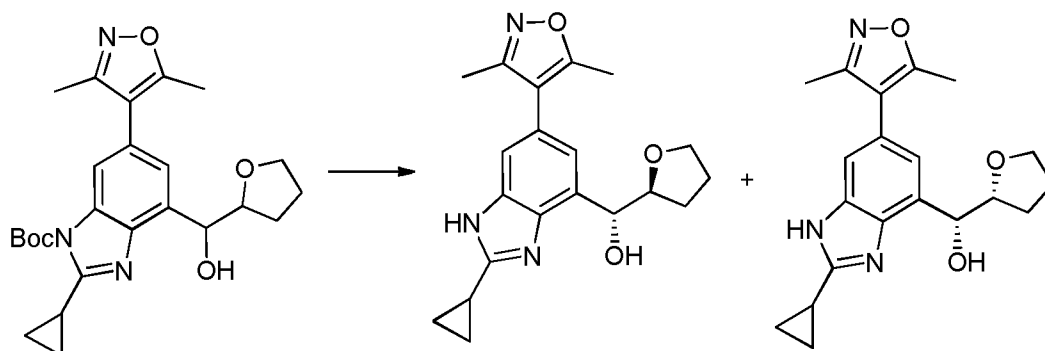
Din Exemplul 114, amestecul s-a separat pentru a obține doi enantiomeri utilizând coloană chirală CLPÎ.

CLSM (m/z + 1) 445,23.

35 Exemplul 283 și 284

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-283) și

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-284)



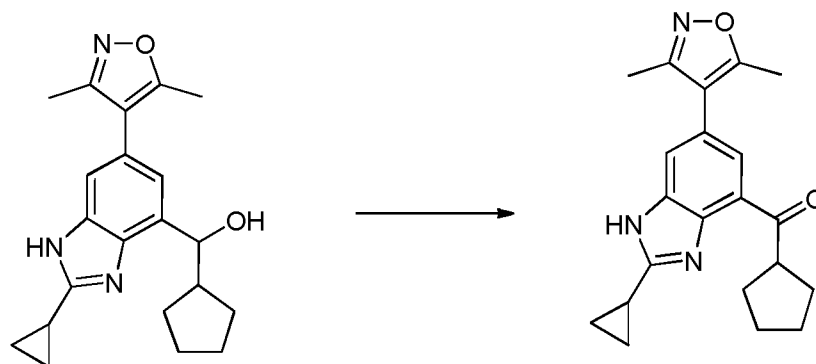
La terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (36 mg, 0,079 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține un amestec de izomeri. Acesta s-a separat apoi pentru a obține cei doi izomeri utilizând CLPÎ cu separare chirală pentru a obține (R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol și (R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol.

Compusul 1020-283: CLSM ($m/z + 1$) 352,46. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,78-3,06 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,49 (dd, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 4H), 1,34 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,91.

Compusul 1020-284: CLSM ($m/z + 1$) 352,42. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,04 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,79 (q, $J = 7,3, 6,9$ Hz, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,25 (s, 5H), 1,95-1,68 (m, 5H), 1,21 (ddt, $J = 10,3, 7,5, 2,6$ Hz, 5H).

Exemplul 285

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanonă (1020-285)

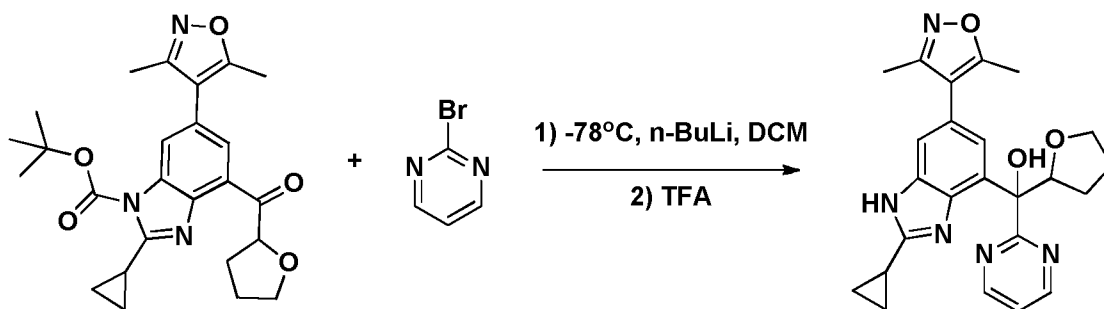


Intr-un balon care conține ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (25 mg, 0,07 mmol, 1 echiv.) în DCM (3 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (150 mg, 0,36 mmol, 5 echiv.). Amestecul de reacție s-a extras cu DCM și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanonă.

CLSM ($m/z + 1$) 350,28. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,91.

Exemplul 286

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-286)

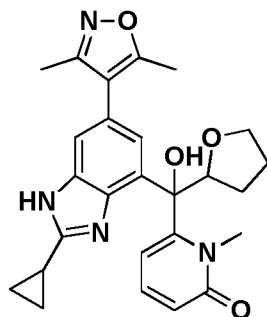


Intr-un balon uscat la flacără conținând 2-bromopirimidină (111 mg, 0,70 mmol) în DCM s-a adăugat n-BuLi (0,39 mL, 0,62 mmol) la -78°C. Soluția s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute, după care s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (70 mg, 0,16 mmol). Soluția s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După terminare, soluția s-a stins cu DI H₂O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat în vid și s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

C₂₄H₂₅N₅O₃. SM. m/z 432,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92 (dt, J = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 12,4, 7,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Exemplul 287

6-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-onă (1020-287)

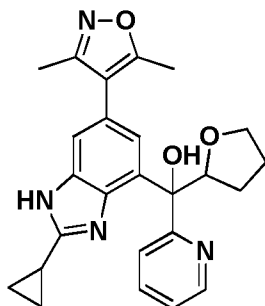


6-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona s-a sintetizat într-un mod similar cu cel din Exemplul 286, substituind 2-bromopirimidină cu 6-bromo-1-metilpiridin-2 (1H)-onă (128 mg, 0,68 mmol) și DCM cu THF ca solvent.

C₂₆H₂₈N₄O₄. SM. m/z 641,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (dd, J = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,59 (td, J = 7,8, 5,0 Hz, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 1H).

Exemplul 288

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-288)



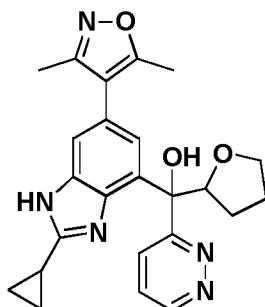
(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanolul s-a sintetizat intr-un mod similar cu cel din Exemplul 286, substituind 6-bromo-1-metilpiridin-2 (1H)-onă cu 2-bromopiridină.

- 5 $r_{25}H_{26}N_4O_3$. SM. m/z 431,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,25 (td, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H) , 3,85 (dd, $J = 14,2, 6,6$ Hz, 1H), 2,67 (ddd, $J = 13,5, 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96-1,86 (m , 4H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

10 Exemplul 289 și 290

(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiomerul 1 (1020-289) și

(2-Ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiomerul 2 (1020-290)

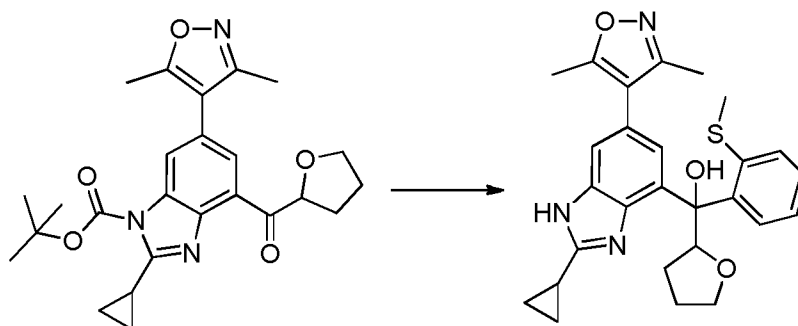


15

Enantiomerii s-au separat utilizând o coloană Chiralpak AD-H (Heptan: IPA, 70:30) pentru a produce cei doi compuși din titlu.

Exemplul 291

- 20 $tert$ -Butil 2-ciclopil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (1020-291)



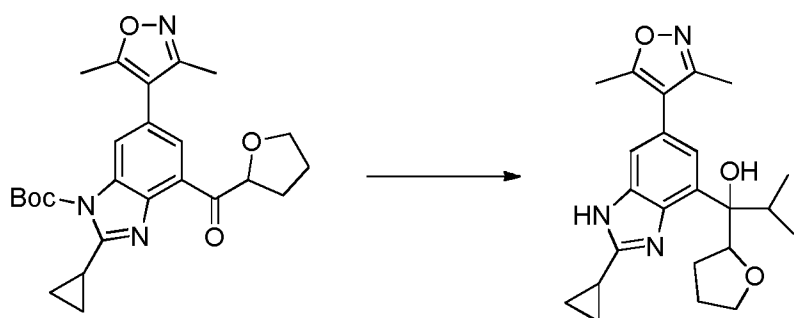
Cetona (0,1 g) s-a dizolvat în 2-Me-THF (4 mL), s-a răcit la -20°C, iar reactivul Grignard (0,1 mL, 0,5 M în THF) s-a adăugat prin picurare. După agitare timp de 20 min, MeOH (1 mL) s-a adăugat, volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-

(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

CLSM ($m/z + 1$) 440,1. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 12,05 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 0H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,14 (ddd, $J = 7,7, 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 1,4$ Hz, 0H), 7,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 7,6, 6,2$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,77-3,58 (m, 1H), 2,52 (tt, $J = 8,5, 5,1$ Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,83-1,48 (m, 7H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,19 (s, 1H).

Exemplul 292

1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol (1020-292)

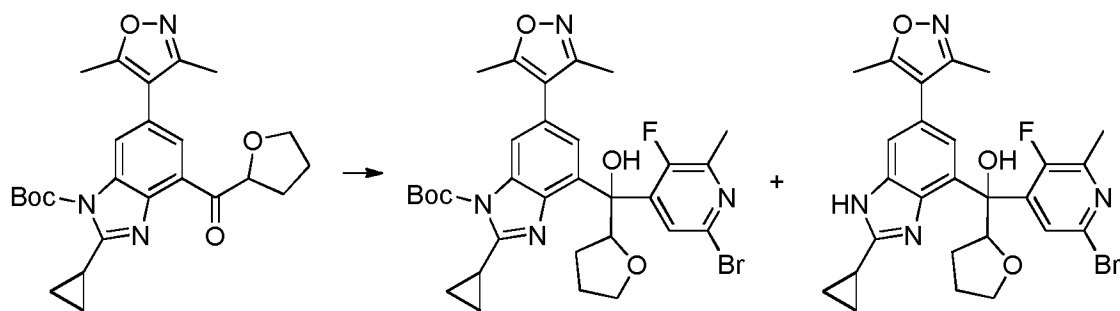


La o soluție de tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,22 mmol) în toluen (4 mL) s-a adăugat IPrMgCl (273 mg, 2,66 mmol) și soluția s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția s-a spălat cu soluție apoasă de NH_4Cl , soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin coloană pe silicagel (0-15% MeOH în CH_2Cl_2), apoi (0-60% EtOAc în hexan) pentru a obține produsul ca intermediar N-Boc care s-a dizolvat într-un amestec de MeTHF (2 mL), TFA (2 mL) și H_2O (0,2 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Soluția s-a concentrat până la uscare și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$. SM. m/z 396,2 ($M+1$). ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,66 (tt, $J = 8,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,54-2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,94 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 293

(6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-293)



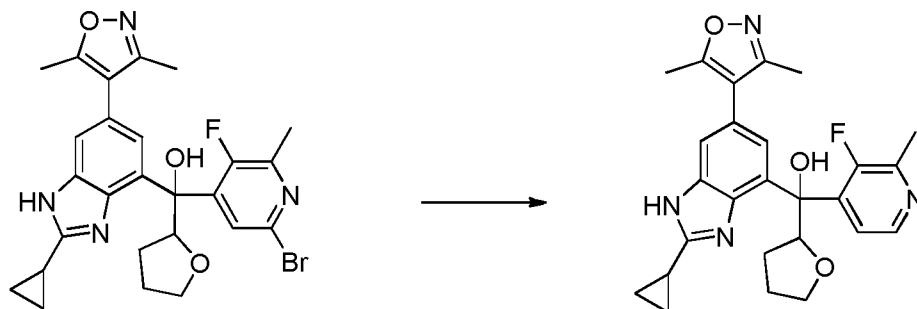
La o soluție de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-2-piridină (337 mg, 1,77 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat BuLi (0,113 mg, 1,77 mmol) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. La soluție s-a adăugat o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (200 mg, 0,443 mmol) în THF (2 mL) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră. NH₄Cl ap. s-a adăugat și soluția s-a extras cu EtOAc (200 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH în CH₂Cl₂) pentru a obține terț-butil 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat și (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

terț-Butil 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat: C₃₁H₃₄BrFN₄O₅. SM. m/z 640,6 (M+1). ¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,88 (td, *J* = 7,5, 5,2 Hz, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,68 (s, 9H), 1,18 (ddt, *J* = 10,8, 5,3, 2,6 Hz, 4H).

(6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol: C₂₆H₂₆BrFN₄O₃. SM. m/z 541,5 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 8,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 5,07 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,56 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H).

Exemplul 294

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-294)

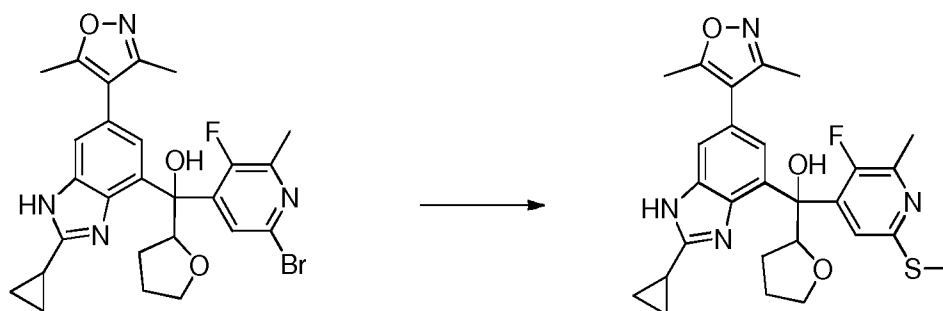


Un amestec de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (25 mg, 0,046 mmol) și Pd/C (10% 10 mg) în MeOH (5 mL) s-a agitat într-un balon cu H₂ timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și filtratul s-a concentrat până la uscare pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

C₂₆H₂₇FN₄O₃. SM. m/z 463,2 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,89 (ddd, *J* = 7,9, 6,4, 4,4 Hz, 1H), 2,73 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,78 (qd, *J* = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,43 (tt, *J* = 5,1, 3,8 Hz, 2H).

Exemplul 295

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-295)



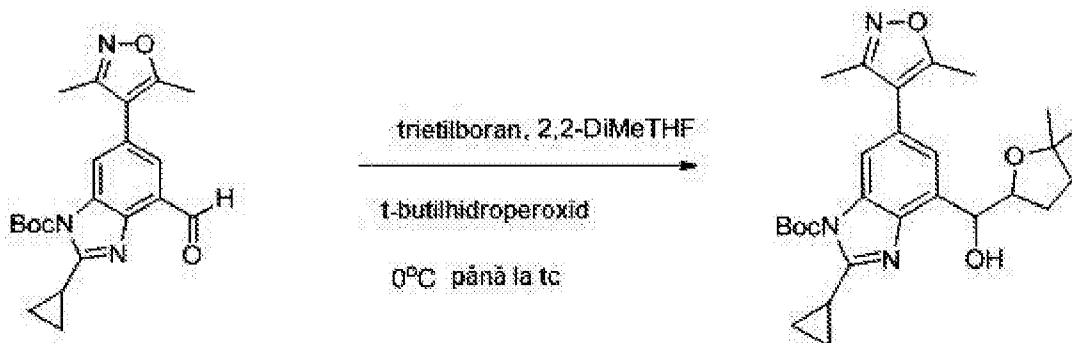
La o soluție de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (20 mg, 0,037 mmol) în DMF (5 mL) s-a adăugat NaSMe (0,1 g, exces) și amestecul s-a încălzit la 120°C timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și rezidul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

C₂₇H₂₉FN₄O₃S. MS m/z 509,3 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 7,74-7,68 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,68 (dq, *J* = 9,2, 5,3, 4,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,55 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H).

Exemplul 296

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-296)

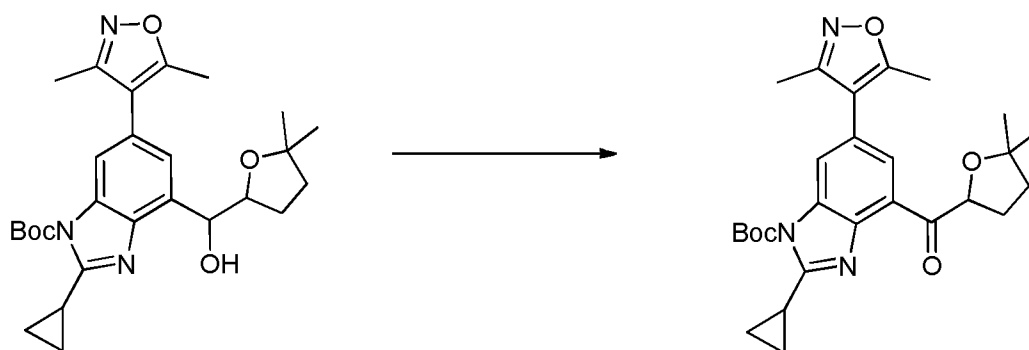
15 Etapa 1: Terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (600 mg, 1,57 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 2,2-dimetiltetrahidrofuran (20 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga trietilboran (2,2 mL, 14,16 mmol, 9 echiv.). Terț-butilhidroperoxid (1,7 mL, 9,43 mmol, 6 echiv., decani 6 M) s-a adăugat lent la amestecul de reacție și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH₄OH (5 mL) și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (diluată cu o soluție de FeSO₄·H₂SO₄·H₂O (2 mL)) și apoi cu soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (505 mg, r. 41%, dr 3:2).

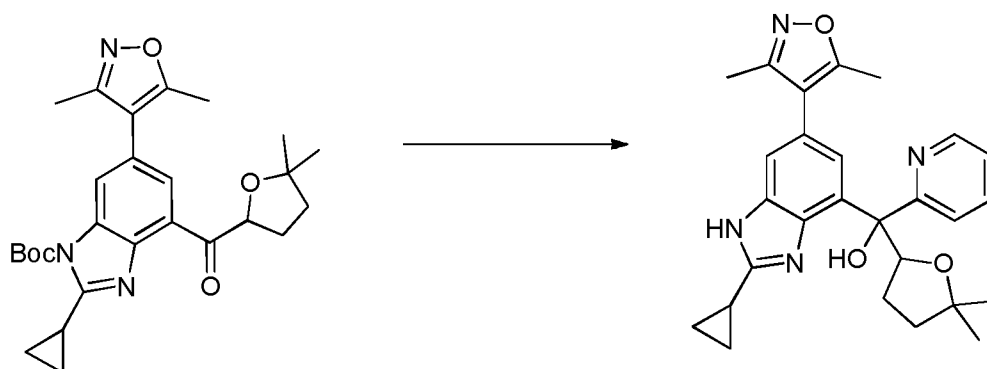
CLSM (m/z + 1) 481,14.

30 Etapa 2: terț-butil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



- Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (505 mg, 0,73 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat DCM (100 mL) și periodinan Dess-Martin (467 mg, 1,10 mmol, 1,5 echiv.). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de tiosulfat de sodiu și s-a lăsat să se agite timp de cateva minute. Acesta s-a extras cu DCM și s-a spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie pe coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (202 mg, r. 57%).
- CLSM ($m/z + 1$) 480,51.

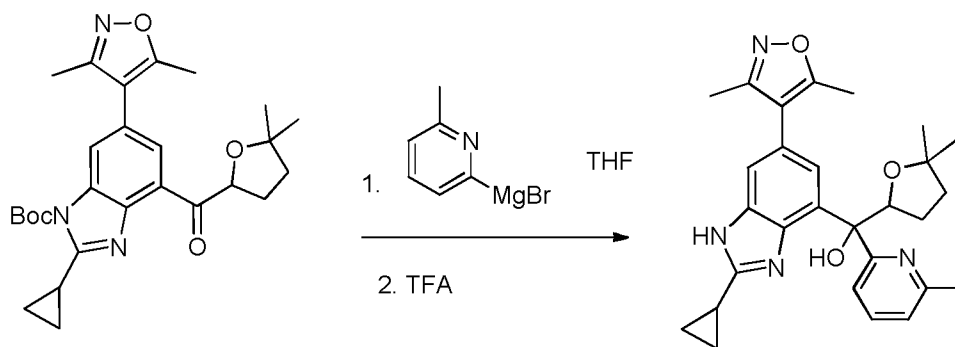
Etapa 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol



- Intr-un balon uscat la flacără conținând 2-bromopirimidină (99 μL , 1,04 mmol, 10 echiv.) în THF s-a adăugat $n\text{-BuLi}$ (0,71 mL, 1,14 mmol, 11 echiv.) la -78°C . Soluția s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute, după care s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,10 mmol, 1 echiv.) obținut anterior. Soluția s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După completare, soluția s-a stins cu apă și s-a extras de trei ori cu EtOAc . Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl , s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat in vid și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol.
- ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,76-8,59 (m, 1H), 7,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,55-7,39 (m, 1H), 5,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,61 (ddd, $J = 8,5, 5,0, 3,5$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05-1,69 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,90.

Exemplul 297

- (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (1020-297)

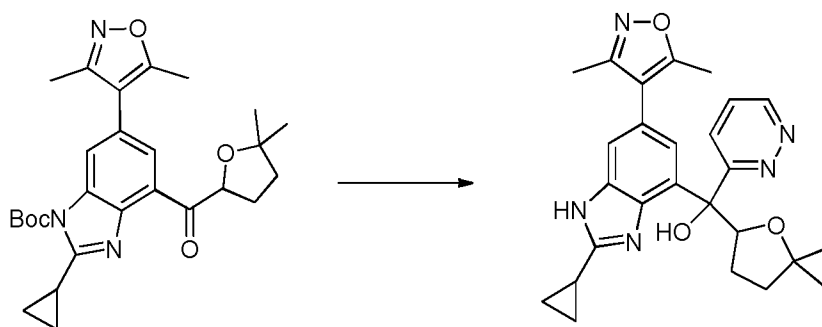


Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50mg, 0,10 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat THF (5 mL) și la acesta s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (2,5 mL, 0,63 mmol, 6 echiv., THF 0,25 M, Rieke Metals). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (ca un singur diastereomer racemic).

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,99-7,80 (m, 1H), 7,70 (q, $J = 3,5$ Hz, 3H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,67 (s, 4H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,24 (s, 4H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,36 (dd, $J = 6,1, 2,6$ Hz, 2H), 1,25 (s, 4H), 1,17 (s, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,87.

Exemplul 298

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-298)



Intr-un balon conținând piridazină (110 pL, 1,15 mmol, 8 echiv.) s-a adăugat MeTHF (5 mL) și la acest amestec s-a adăugat lent TMP.MgCl.LiCl (1,46 mL, 1,46 mmol, 10 echiv., 1 M) la -78°C timp de 10 min. După 45 de minute terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (70 mg, 0,14 mmol, 1 echiv.) dizolvat in MeTHF (2 ML) s-a adăugat încet la reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol (ca un singur diastereomer racemic).

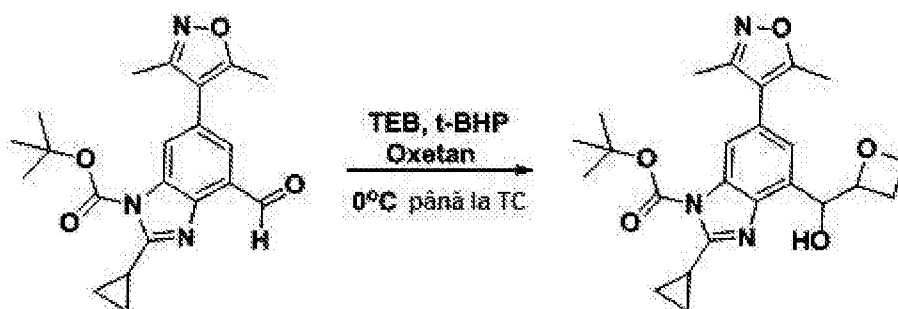
CLSM ($m/z + 1$) 460,23. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,33 (dd, $J = 2,3, 1,2$ Hz, 0H), 9,18 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 0H), 9,11 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 5,5, 2,4$ Hz, 0H), 7,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 0H), 7,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,11 (m,

5H), 2,13-1,86 (m, 3H), 1,86-1,58 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,34-1,10 (m, 8H), 1,06 (s, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,96.

Exemplul 299

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanolului (1020-299)

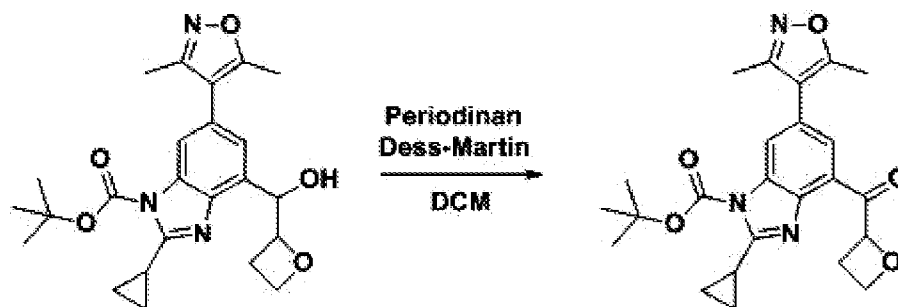
Etapa 1: Obținerea tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



Intr-un balon care conține tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (100 mg, 0,73 mmol) s-a adăugat Oxetan (10 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga trietilboran (3,1 mL, 3,14, mmol, 1M în hexani). Tert-butilhidroperoxid (0,27 mL, 1,6 mmol, 5,5 M) s-a adăugat încet la amestecul de reacție și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH_4OH și extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (dizolvată cu o soluție de $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mL)) și apoi cu soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie pe coloană pentru a obține tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

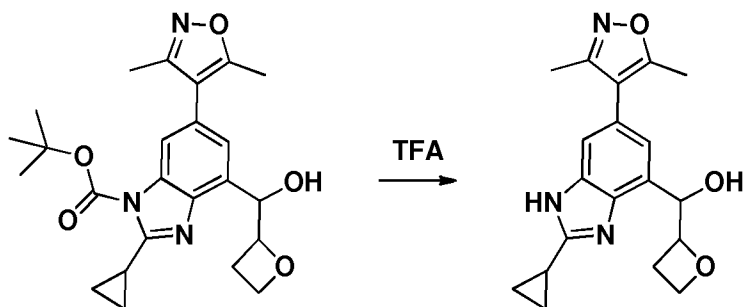
$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$. SM. m/z 440,5 (M+1).

Etapa 2: Obținerea tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



Intr-un balon uscat la flacără conținând tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (155 mg, 0,35 mmol) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (0,194g, 0,46 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 1 oră. După terminare, soluția s-a stins cu tiosulfat de sodiu saturat și s-a lăsat sub agitare timp de 20 de minute. După terminare, soluția s-a stins cu DI H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid și s-au purificat prin cromatografie în coloană rapidă (97,7 mg, randament 63%).

Etapa 3: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanolului



Intr-un balon care conține 5 mL de THF a-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (34 mg, 0,08 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. După terminare, soluția s-a concentrat în vid, unde s-a purificat apoi prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține

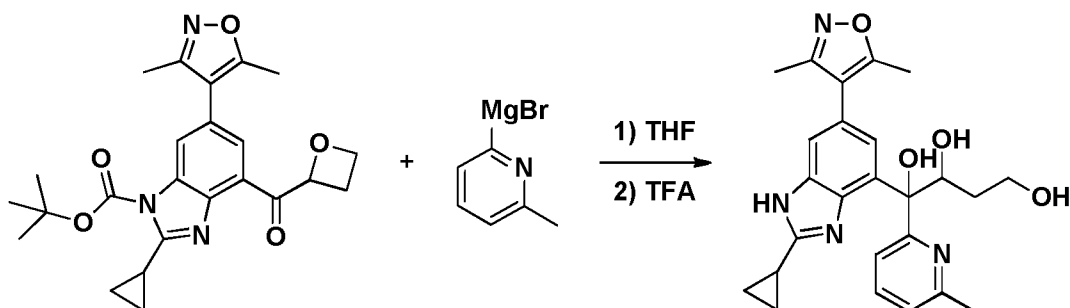
5 (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol.

$C_{19}H_{21}N_3O_3$. SM. m/z 440,5 (M+1).

Exemplul 300

Obținerea 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butan-1,2,4-triolului (1020-300)

10



Intr-un balon uscat la flacără conținând terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,1 mmol) s-a adăugat bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (2,74 mL, 0,69 mmol, 0,25 M) în THF. Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 1 oră. După terminare, soluția s-a stins cu DI H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat în vid și s-a purificat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butan-1,2,4-triol.

15

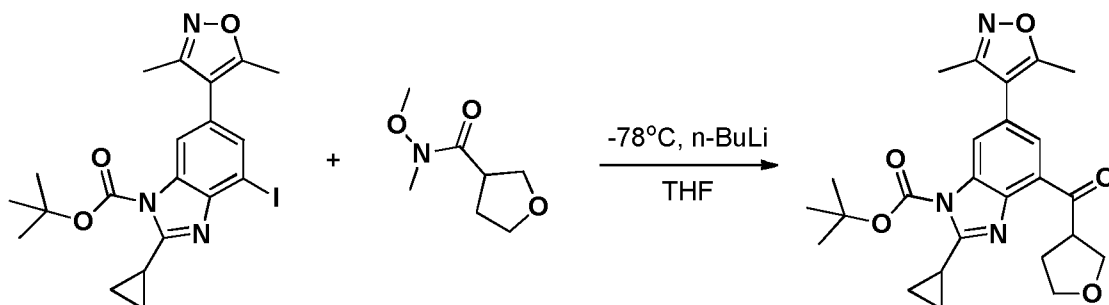
20

$C_{25}H_{28}N_4O_4$. SM. m/z 449,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,04 (dd, $J = 10,3, 2,0$ Hz, 2H), 3,70 (dd, $J = 7,2, 5,3$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 4H).

Exemplul 301

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanolului (1020-301)

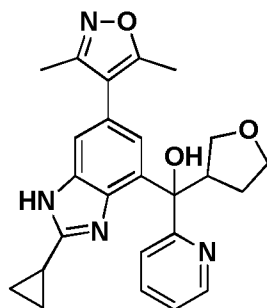
Etapa 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



- Intr-un balon uscat la flacără conținând terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iod-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (712 mg, 1 mmol) și N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamidă (215 mg, 1 mmol) la -78°C în THF s-a adăugat n-BuLi (1,1 mL, 2 mmol, 1,6 M). Soluția s-a lăsat să se agite timp de 10 minute, apoi s-a scos din baia de răcire să se încălzească la temperatura camerei. După terminare, soluția s-a stins cu DI H₂O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat în vid și s-au purificat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (0,56 mg, randament 46%).

C₂₅H₂₉N₃O₅. SM. m/z 452,5 (M+1).

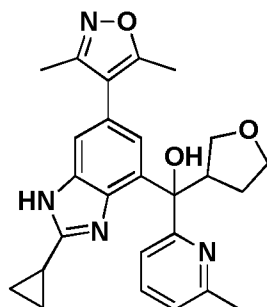
Etapa 2: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanolului



- S-a sintetizat într-un mod similar celui din Exemplul 288, substituind terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat cu terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (275 mg, 0,6 mmol).
- C₂₅H₂₆N₄O₃. SM. m/z 431,5 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (dd, J = 6,7, 5,6 Hz, 2H), 7,92-7,81 (m, 5H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 4,00-3,83 (m, 7H), 3,83-3,71 (m, 6H), 3,65 (dt, J = 15,8, 8,7 Hz, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H).

Exemplul 302

- Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanolului (1020-302)



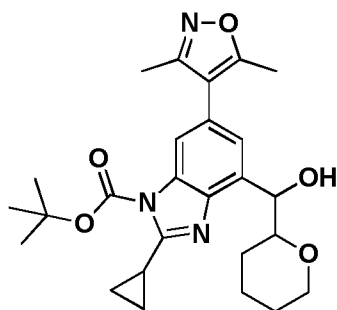
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydrofuran-3-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 301 Etapa 2, substituind bromura de piridin-2-ilmagneziu cu bromură de (6-metilpiridin-2-il)magneziu (2,4 mL, 0,61 mmol, 0,25 M).

- 5 $C_{26}H_{28}N_4O_3$. SM. m/z 445,5 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (ddd, $J = 13,2, 12,1, 7,8$ Hz, 3H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 3,1, 1,3$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 5H), 3,83-3,72 (m, 5H), 3,70-3,61 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 9H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (ddd, $J = 18,6, 11,8, 5,6$ Hz, 2H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 2H).

10 **Exemplul 303**

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-2-il)metanol (1020-303)

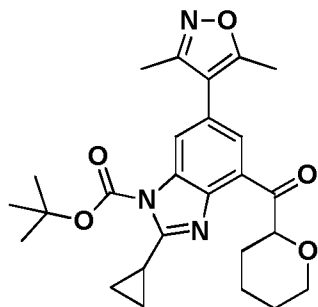
Etapa 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



- 15 Terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul, substituind solventul oxetan cu tetrahidropiran.

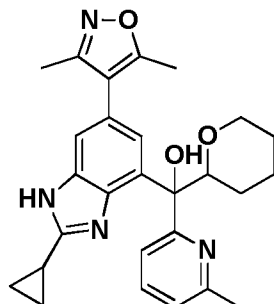
- 20 $C_{26}H_{33}N_3O_5$. SM. m/z 468,6 (M+1).

Etapa 2: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



- 25 Terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul s-a sintetizat intr-un mod similar cu terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul, substituind terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul cu terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (184 mg, 0,39 mmol) (87,5 mg, randament 48%).

- 30 Etapa 3: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-2-il)metanolului



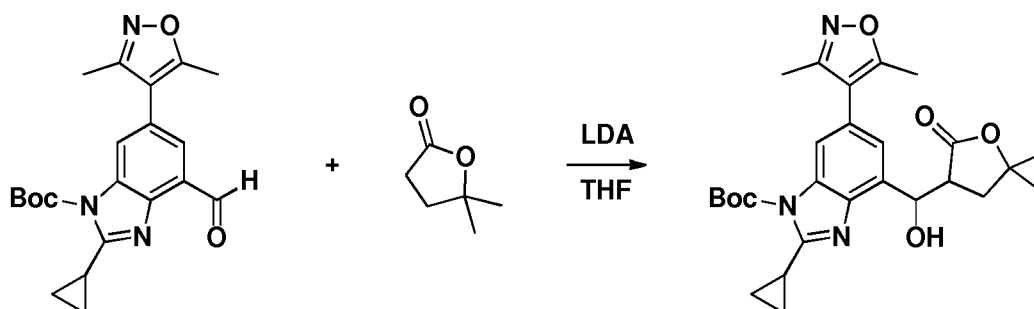
(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanolul s-a sintetizat intr-o manieră similară cu cea din Exemplul 302, substituind terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul cu terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

$C_{27}H_{30}N_4O_3$. SM. m/z 459,5 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 4,5, 3,1$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (td, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,61-1,46 (m, 6H), 1,42-1,18 (m, 6H).

Exemplul 304

Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanolului (1020-304)

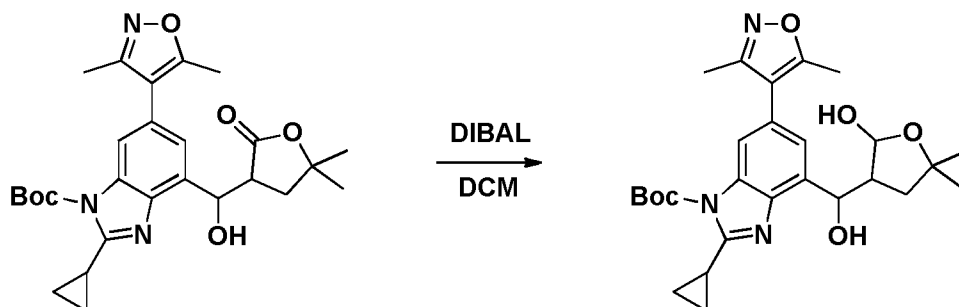
Etapă 1: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului



Intr-un balon uscat la flacără conținând 5,5-dimetildihidrofuran-2 (3H)-onă (90 mg, 0,79 mmol) la $-78^\circ C$ s-a adăugat LDA (0,59 mL, 1,18 mmol, 2M). Amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de 10 minute, după care s-a adăugat terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (300 mg, 0,79 mmol). După terminare, soluția s-a stins cu H_2O și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (40 mg, randament 10%).

$C_{27}H_{33}N_3O_6$. MS m/z 496,6 ($M+1$).

Etapă 2: Obținerea terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatului

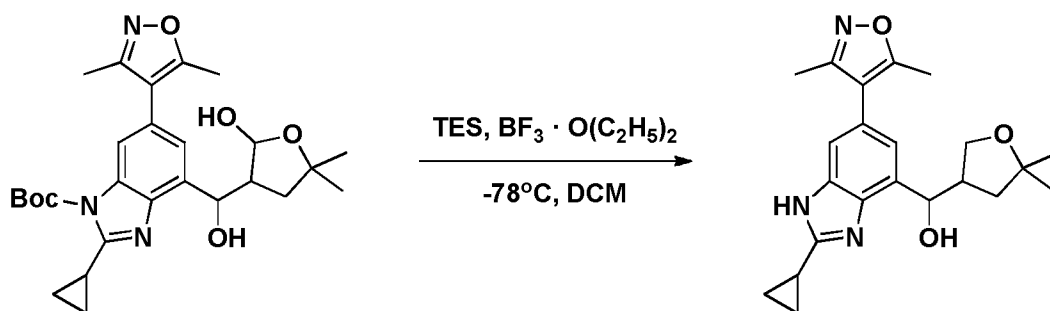


Intr-un balon uscat la flacără conținând terț-butil 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (30 mg, 0,065 mmol) la -78°C s-a adăugat DIBAL (0,21 mL, 1M în hexani). Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei. După terminare, soluția s-a stins cu HCl și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-

carboxilat.

$C_{27}H_{35}N_3O_6$. SM m/z 498,6 (M+1).

Etape 3: Obținerea (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanolului

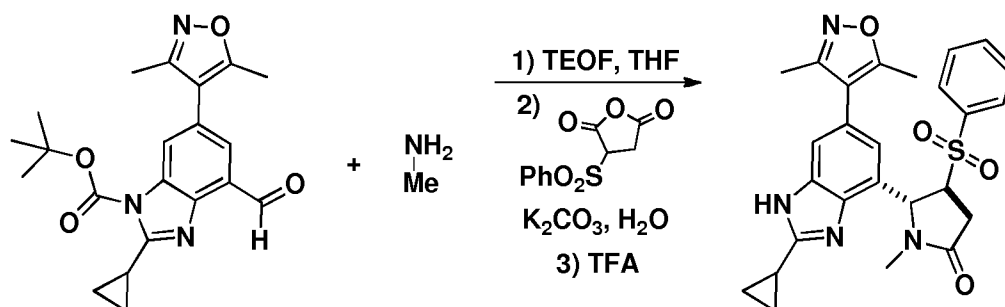


Intr-un balon uscat la flacără conținând terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (11 mg, 0,02 mmol) la -78°C s-a adăugat trietilsilan (0,14 mL, 0,84 mmol), urmat de eterat dietilic de trifluorură de bor (0,06 mL, 0,44 mmol). Amestecul de reacție s-a lăsat să se desfășoare peste noapte. Odată completată, reacția s-a stins cu bicarbonat de sodiu și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. Produsul s-a purificat prin CLPÎ preparativă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol.

$C_{22}H_{27}N_3O_3$. SM m/z 382,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,57 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,42 (dt, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Exemplul 305

Obținerea (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-(fenilsulfonil)pirolidin-2-onei (1020-305)



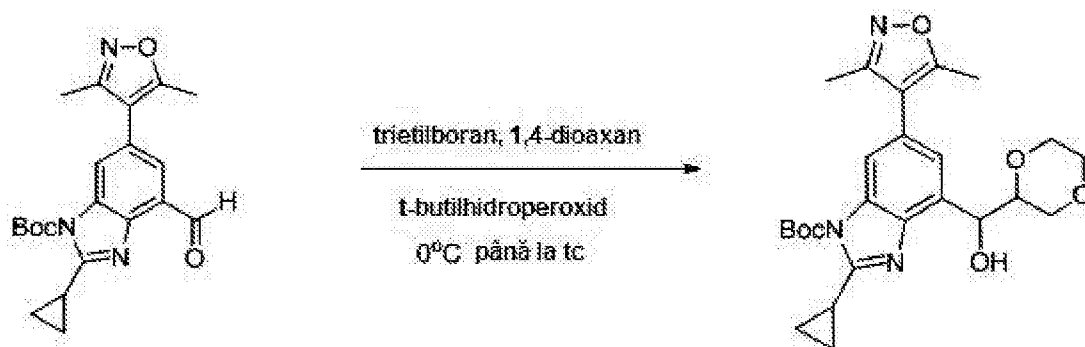
- Intr-un balon uscat la flacără conținând terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (200 mg, 0,52 mmol) s-a adăugat metilamină (0,262 mL, 0,52 mmol) și trietilortoformiat (0,262 mL, 2 mmol). Soluția s-a lăsat să se agite timp de 3 ore, după care s-a adăugat 3-(fenilsulfonil)dihidrofuran-2,5-dionă (0,13g, 0,53 mmol). Soluția s-a lăsat să se agite timp de încă 3 ore, după care s-a adăugat carbonat de potasiu (145 mg, 1 mmol) și apă DI. După completare, soluția s-a stins cu H₂O DI și s-a extras de trei ori cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluție saturată de NaCl, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat in vid. La produsul brut s-au adăugat 5 mL de TFA și s-a lăsat să se agite timp de 30 de minute. Soluția s-a concentrat în vid și s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-onă.

C₂₆H₂₆N₄O₄S. SM. m/z 491,6 (M+1).

Exemplul 306

- (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-306)

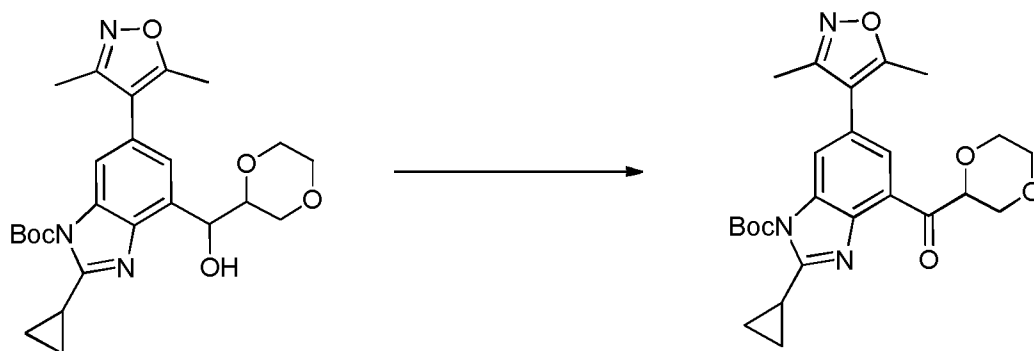
Etapa 1: terț-butil 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



- Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (600 mg, 1,57 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 1,4-dioaxan (40 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga trietilboran (2,7 mL, 18,88 mmol, 12 echiv.). Terț-butilhidroperoxid (2,86 mL, 15,73 mmol, 10 echiv., decani 6 M) s-a adăugat lent la amestecul de reacție și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH₄OH (5 mL) și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (dizolvată cu o soluție de FeSO₄·H₂SO₄·H₂O (2 mL)) și apoi cu soluție saturată de NH₄Cl. După uscare cu MgSO₄, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (140 mg, r. 18%, dr 5:3).

CLSM (m/z + 1) 470,55.

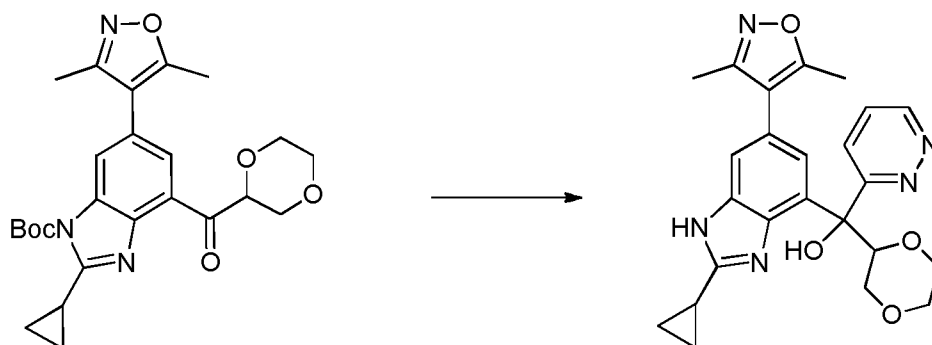
Etapa 2: terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



Intr-un balon care conține terț-butil 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (140 mg, 0,29 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat DCM (100 mL) și periodinan Dess-Martin (164 mg, 0,38 mmol, 1,5 echiv.). După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de tiosulfat de sodiu și s-a lăsat să se agite timp de câteva minute. Acesta s-a extras cu DCM și s-a spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (102 mg, r.75%).

CLSM ($m/z + 1$) 468,55.

Etapă 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol



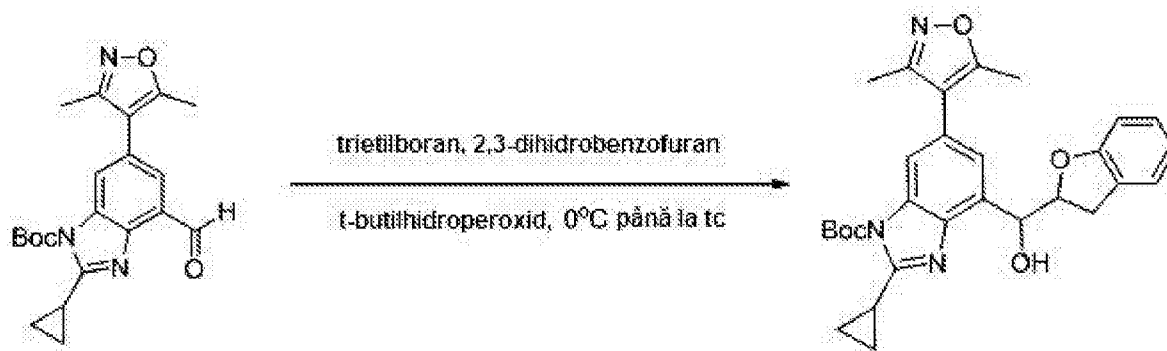
Intr-un balon conținând piridazină (110 μL , 1,15 mmol, 10 echiv.) s-a adăugat MeTHF (5 mL) și la acest amestec s-a adăugat lent TMP.MgCl.LiCl (1,46 mL, 1,46 mmol, 10 echiv., 1 M) la -78°C timp de 10 min. După 45 de minute terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (70 mg, 0,15 mmol, 1 echiv.) dizolvat în MeTHF (2 mL) s-a adăugat încet la reacție. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă, soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. La materialul brut s-a adăugat TFA (5 mL) și s-a lăsat sub agitare timp de 30 min. După ce reacția a fost completă, aceasta s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (ca un singur diastereomer racemic).

CLSM ($m/z + 1$) 448,62. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,45 (dd, $J = 2,5, 1,2$ Hz, 1H), 9,18 (dd, $J = 5,5, 1,1$ Hz, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 22,5, 1,3$ Hz, 2H), 4,75 (dd, $J = 9,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,89 (ddd, $J = 23,9, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 3,79-3,63 (m, 3H), 3,58 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,79-1,46 (m, 2H), 1,40 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 2,7$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,96.

Exemplul 307

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (1020-307)

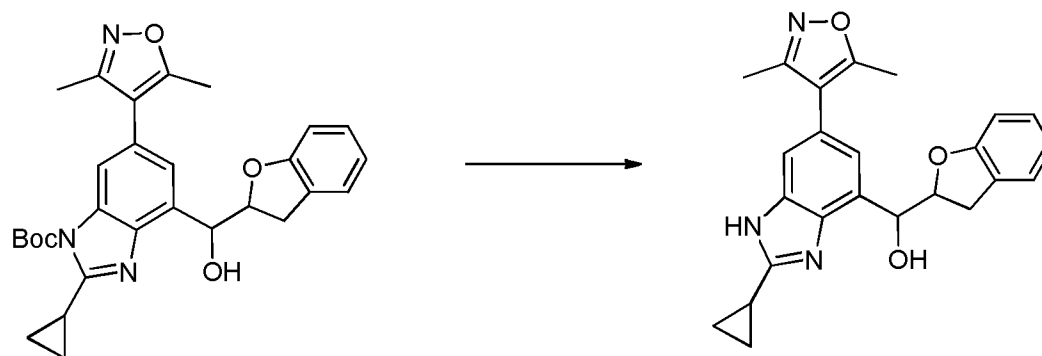
Etapă 1: terț-butil 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



Intr-un balon care conține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (200 mg, 0,52 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat 2,3-dihidrobenzofuran (10 mL) și s-a răcit la 0°C înainte de a adăuga trietilboran (0,91 mL, 6,29 mmol, 12 echiv.). Terț-butilhidroperoxid (0,57 mL, 3,14 mmol, 6 echiv., decan 5,5 M) s-a adăugat lent la amestecul de reacție și amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei. După finalizare, amestecul de reacție s-a stins cu soluție de NH_4OH (5 mL) și s-a extras cu EtOAc și s-a spălat cu apă (dizolvată cu o soluție de $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 mL)) și apoi cu soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu MgSO_4 , s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a realizat prin cromatografie în coloană rapidă pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (dr 3:2).

CLSM ($m/z + 1$) 502,60.

Etapa 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol



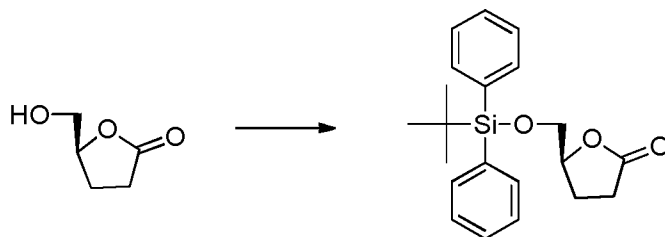
La terț-butil 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,06 mmol, 1 echiv.) s-a adăugat TFA (3 mL). După 30 de minute, reacția a fost completă și s-a concentrat in vid. Purificarea s-a efectuat prin CLPÎ cu fază inversă pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol.

CLSM ($m/z + 1$) 402,50. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,52 (dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 3,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,56-6,43 (m, 1H), 5,39 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,21-5,02 (m, 1H), 3,25 (dt, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,40 (d, $J = 3,3$ Hz, 4H), 2,24 (d, $J = 3,4$ Hz, 4H), 1,56 (ddd, $J = 8,4, 5,1, 3,3$ Hz, 3H), 1,49-1,30 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, Metanol- d_4) δ -77,71.

Exemplul 308

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-308)

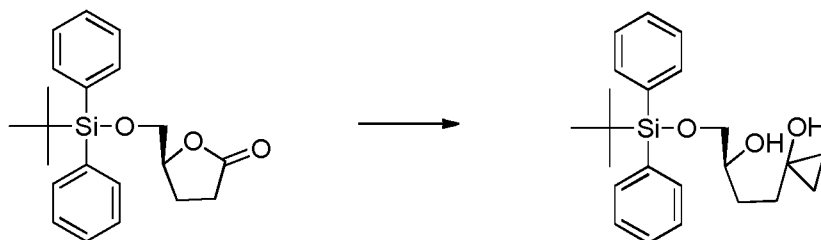
Etapa 1: (S)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-onă



La o soluție de (S)-5-(hidroximetil) dihidrofuran-2(3H)-onă (5 g, 43 mmol) în CH₂Cl₂ (100 mL) s-au adăugat imidazol (8,74 g, 129 mmol) și TBDPSCl (14,2 g, 52 mmol) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a amestecat cu EtOAc (300 mL) și soluția organică s-a spălat cu apă, soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (de 0-60% EtOAc în hexan) pentru a obține (S)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-onă.

¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,71-7,62 (m, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 4,66-4,55 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 17,5, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,51 (ddd, *J* = 17,7, 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

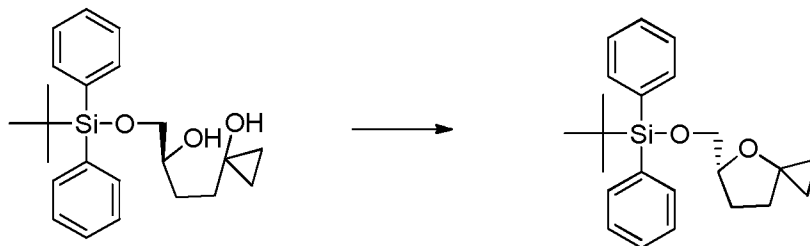
Etapă 2: (S)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol



La o soluție de (S)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-onă (15,2 g, 42,88 mmol) în THF (200 mL) s-a adăugat Ti(OiPr)₄ (4,87 g, 17,15 mmol), apoi s-a adăugat o soluție de EtMgBr (14,29 g, 107 mmol, 3M în Et₂O) la 15-20°C și soluția s-a agitat la 15°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a stins cu NH₄Cl ap., s-a filtrat și s-a extras cu EtOAc (200 mL). Soluția organică combinată s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-50% EtOAc în hexan) pentru a obține (S)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol (15,2 g, 92%).

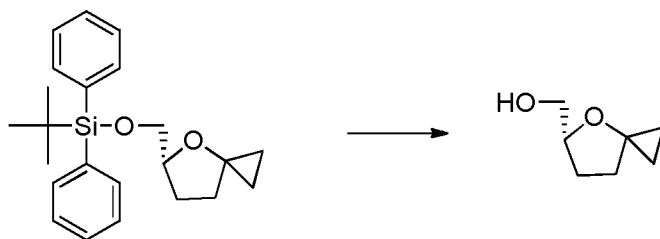
¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,69-7,63 (m, 4H), 7,50-7,33 (m, 5H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,84 (td, *J* = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 0,78-0,67 (m, 3H).

Etapă 3: (R)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilan



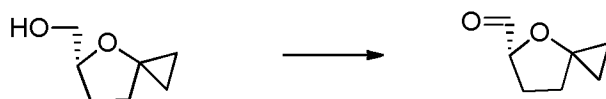
La o soluție de (S)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol (15,2 g, 39,5 mmol) în THF (150 mL) s-a adăugat Ph₃P (15,55 g, 59,3 mmol) apoi azocarboxilat de diizopropil (11,99 g, 59,28 mmol) la temperatura camerei, apoi soluția s-a încălzit la 60°C timp de 4 ore. Soluția s-a concentrat până la uscare și reziduul s-a dizolvat în CH₂Cl₂. Soluția s-a filtrat prin silicagel (2 inci mai mult) pentru a elimina cea mai mare parte de fosfoxid de tifenil. Coloana s-a spălat cu CH₂Cl₂. Filtratul combinat s-a concentrat până la uscare și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-40% EtOAc în hexan) pentru a obține (R)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilan (9,5 g, 65,6%).

¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,71-7,59 (m, 4H), 7,46-7,31 (m, 6H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 0,49-0,40 (m, 2H).

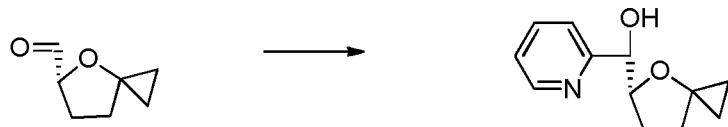
Etapa 4 : (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol

La o soluție de (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi(terț-butil)difenilsilan (9,5 g, 25,9 mmol) în THF (150 mL) s-a adăugat TBAF (6,8 g, 25,9 mmol, 1 M în THF) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (10-80% EtOAc în hexan) pentru a obține (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol (3,0 g, 90,4%).

¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 4,25-4,08 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 2H), 0,61-0,40 (m, 2H).

Etapa 5: (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbaldehidă

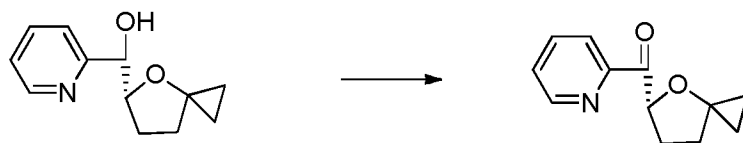
La o soluție de (R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol (0,2 g, 1,56 mmol) în CH₂Cl₂ s-a adăugat periodinan Dess-Martin (0,99 g, 2,34 mmol) într-o singură porție. La amestec s-au adăugat două picături de apă și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestec s-a adăugat periodinan Dess-Martin (0,6 g, 1,4 mmol) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestec s-a adăugat hexan (10 mL) și amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 min. S-a filtrat și solidul s-a spălat cu 10 mL de soluție de CH₂Cl₂-hexan (1:1). Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a triturat cu Et₂O (10 mL) și s-a filtrat. Filtratul solid s-a concentrat până la uscare la temperatura camerei și reziduul s-a utilizat pentru reacția următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 6: (R, S)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol

La o soluție de 2-bromopiridină (2,47 g, 15,6 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat BuLi (1,6 M în hexan, 15,6 mmol) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 1 oră pentru a forma 2-piridin-litiat.

La soluție s-a adăugat o soluție de aldehydă preparată în etapa 5 în THF (4 mL) la -78°C și soluția s-a agitat la -78°C timp de 20 min. La soluția s-a adăugat NH₄Cl ap. și amestecul s-a extras cu EtOAc (200 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-80% EtOAc în hexan) pentru a obține (R,S)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (45 mg, 14%) ca un amestec de diastereomeri.

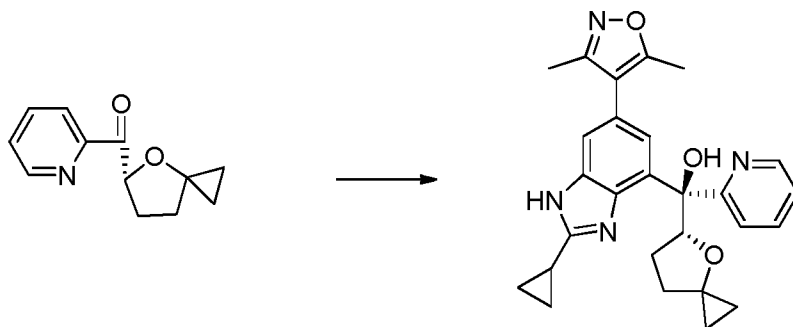
C₁₂H₁₅NO₂. SM m/z 206,2. ¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 8,54 (ddt, *J* = 6,3, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 7,75-7,61 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20 (dddd, *J* = 7,7, 4,5, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 23,7, 5,6 Hz, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 2,23-1,74 (m, 4H), 1,05-0,75 (m, 2H), 0,63-0,34 (m, 2H).

Etapa 7: (R)-piridin-2-il(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanonă

La o soluție de (R)-piridin-2-il((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (0,19 g, 0,93 mmol) în CH₂Cl₂ (10 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (0,59 g, 1,39 mmol) în-o porție și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Solidul s-a filtrat și solventul s-a îndepărtat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-70% EtOAc în hexan) pentru a obține

(R)-piridin-2-il(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanonă sub forma unui solid (85 mmg, 45 %).
C₁₂H₁₃NO₂. SM m/z 204,08 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,67 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,71 (dtd, *J* = 11,7, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,17-1,04 (m, 1H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,65-0,46 (m, 2H).

Etapa 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol



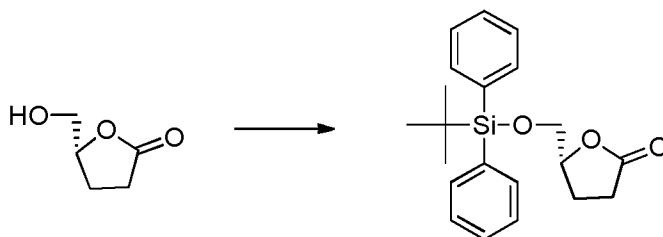
La o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (472 mg, 0,98 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat BuLi (63 mg, 0,98 mmol, 1,6 M în THF), după care s-a adăugat imediat o soluție de (R)-piridin-2-il (4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanonă (40 mg, 0,2 mmol) în THF (4 mL) și soluția s-a agitat la -78°C timp de 30 min. NH₄Cl ap. s-a adăugat apoi și amestecul s-a extras cu EtOAc (200 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) pentru a obține terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul care s-a dizolvat în THF (2 mL), TFA (2 mL) și apă (0,2 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol.

C₂₇H₂₈N₄O₃. SM. m/z 457,3 (M+1). ¹H RMN (Metanol-*d*₄) δ 8,60 (dt, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 5,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (ddd, *J* = 8,5, 5,1, 3,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H), 0,83 (ddd, *J* = 11,3, 6,5, 5,2 Hz, 1H), 0,70 (ddd, *J* = 11,3, 6,3, 4,6 Hz, 1H), 0,59-, 40 (m, 2H).

Exemplul 309

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-309)

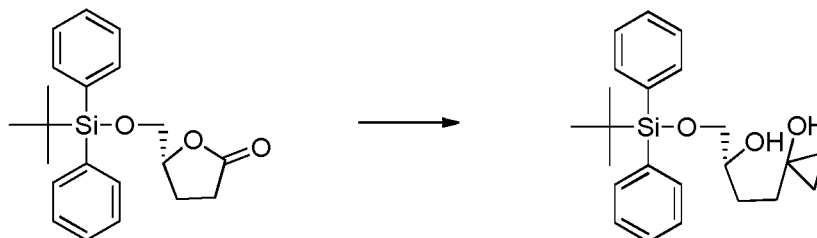
Etapa 1: (R)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2 (3H)-onă



(R)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)ihidrofuran-2(3H)-ona s-a sintetizat din (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-onă într-o manieră similară celei din Exemplul 308, Etapa 1.

- 5 (R)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-onă: ^1H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,70-7,61 (m, 4H), 7,49-7,32 (m, 6H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,3, 3,4$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 11,4, 3,4$ Hz, 1H), 2,67 (ddd, $J = 17,4, 10,1, 7,1$ Hz, 1H), 2,51 (ddd, $J = 17,7, 10,0, 6,6$ Hz, 1H), 2,36-2,09 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

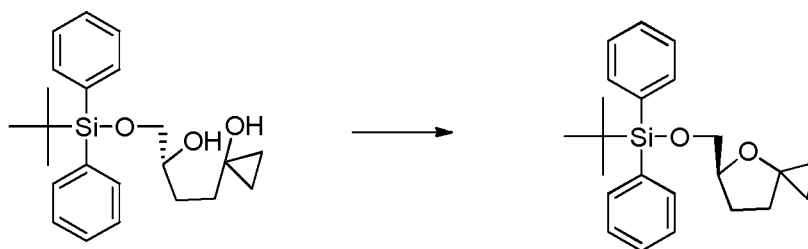
Etapa 2: (R)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol



- 10 (R)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanolul a fost obținut din (R)-5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-onă într-o manieră similară celei din Exemplul 308, Etapa 2.

- 15 (R)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol: ^1H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,71-7,59 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 6H), 3,85 (dtd, $J = 11,6, 5,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,52 (dd, $J = 10,1, 8,1$ Hz, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 9H), 0,84 (td, $J = 7,5, 3,1$ Hz, 2H), 0,78-0,66 (m, 2H).

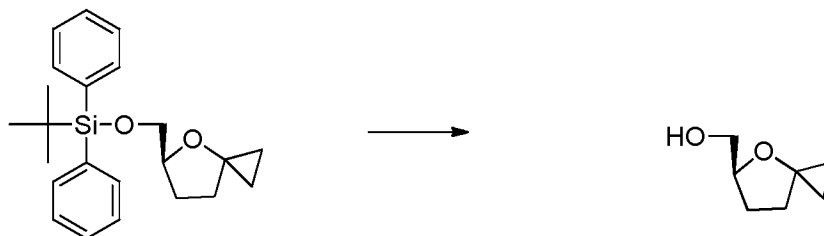
Etapa 3: (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilan



- 20 (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilanul a fost obținut din (R)-1-(4-(((terț-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi)butil)ciclopropanol într-o manieră similară cu cea din Exemplul 308, Etapa 3.

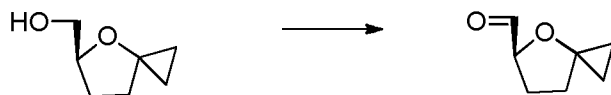
- 25 (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilan: ^1H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,75-7,61 (m, 4H), 7,48-7,29 (m, 6H), 4,17 (dq, $J = 7,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,72 (dd, $J = 10,4, 5,0$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 10,5, 5,6$ Hz, 1H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (q, $J = 1,6, 1,0$ Hz, 2H), 0,51-0,39 (m, 2H).

Etapa 4: (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol



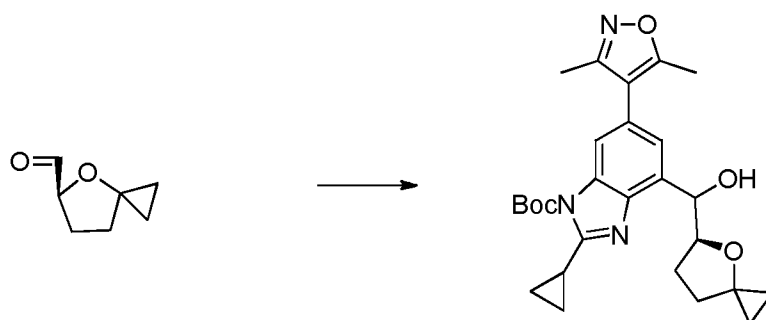
- 30 (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanolul a fost obținut din (S)-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetoxi)(terț-butil)difenilsilan într-o manieră similară cu cea din Exemplul 308, Etapa 4.

(S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol: ^1H RMN (Cloroform-*d*) δ 4,23-4,09 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 11,6, 6,2$ Hz, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 2H), 0,60-0,40 (m, 2H).

Etapa 5: (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbaldehidă

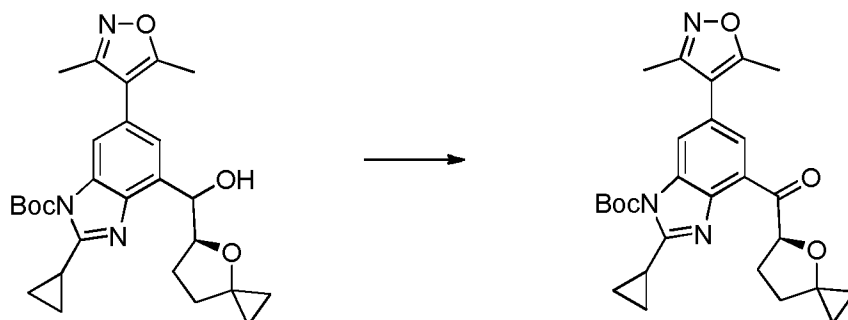
(S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbaldehida a fost obținută din (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-ilmetanol într-o manieră similară celei din Exemplul 308, Etapa 5. Aldehida brută obținută s-a purificat prin coloană pe silicagel (0-100% Et₂O în hexan) pentru a obține (S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbaldehidă pură, care s-a utilizat pentru reacția următoare în stare proaspătă.

¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 9,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,35 (ddd, *J* = 8,4, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 2,33 (dtd, *J* = 12,6, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 2,19 (ddt, *J* = 12,8, 8,7, 6,5 Hz, 1H), 2,03 (ddd, *J* = 12,1, 8,5, 6,6 Hz, 1H), 1,88 (ddd, *J* = 12,1, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 1,01-0,83 (m, 2H), 0,66-0,43 (m, 2H).

Etapa 6: tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat

La o soluție de tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (1,46 g, 3,04 mmol) în THF (40 mL) s-a adăugat BuLi (2 mL, 1,6 M în hexan) la -78°C. La soluție s-a adăugat imediat o soluție proaspăt preparată într-o manieră similară celei din Exemplul 308, Etapa 6 în THF (4 mL) la -78°C și soluția s-a agitat la -78°C timp de 20 min. La soluție s-a adăugat NH₄Cl ap. și amestecul s-a extras cu EtOAc (100 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na₂SO₄. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-80% EtOAc în hexan) pentru a obține tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (220 mg, 15%) ca un amestec de diastereomeri.

C₂₇H₃₃N₃O₅. SM m/z 479,9 (M+1). ¹H RMN (Cloroform-*d*) δ 7,69 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,28 (t, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,08-1,81 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 11H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 2H), 0,95-,72 (m, 2H), 0,49 (ddd, *J* = 28,2, 5,4, 4,1 Hz, 2H).

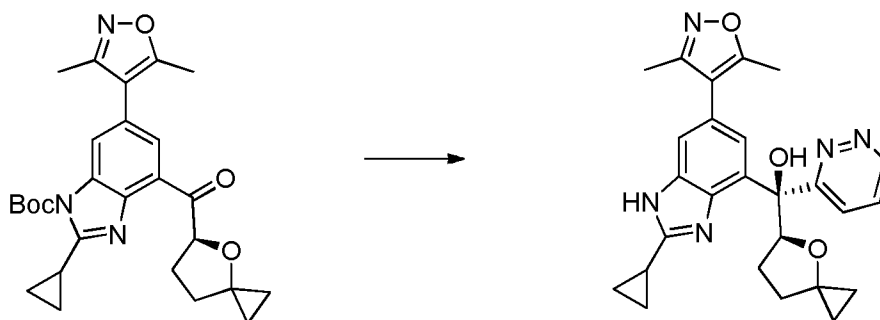
Etapa 7: (S)-tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat

La o soluție de tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (190 mg, 0,40 mmol) în CH₂Cl₂ (10 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (252 mg, 0,60 mmol) într-o porție și amestecul s-a

agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Solidul s-a filtrat și solventul s-a îndepărtat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-70% EtOAc în hexan) pentru a obține (S)-terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul sub formă de solid.

- 5 $C_{27}H_{31}N_3O_5$. SM m/z 477,8 (M+1). 1H RMN (Cloroform-*d*) δ 8,01 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,91 (m, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,16-0,93 (m, 2H), 0,62-0,52 (m, 2H).

- 10 Etapa 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol

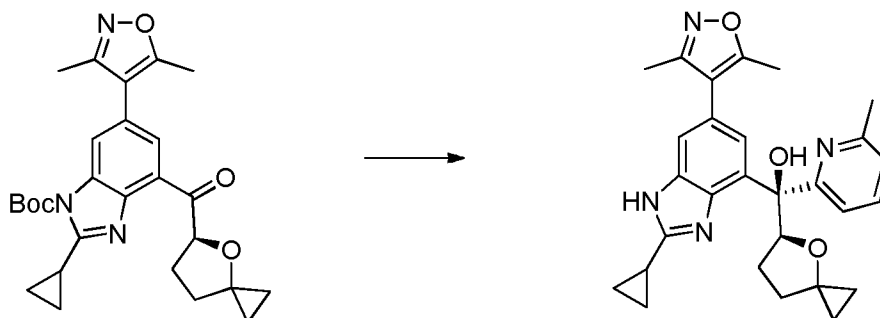


- La o soluție de piridazină (84 mg, 1,05 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat TMP-MgCl-LiCl (1,04 mmol, 1,0 M în hexan/toluen) la $-78^\circ C$ și amestecul s-a agitat la $0^\circ C$ timp de 30 min. O cantitate mare de solid s-a precipitat în amestecul de reacție. 3 mL de THF s-a adăugat pentru a clăti solidul de pe peretele flaconului. La amestec s-a adăugat (S)-terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,1 mmol) în THF (4 mL) și amestecul s-a agitat la $0^\circ C$ timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a stins cu NH_4Cl ap. și s-a extras cu EtOAc. Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a evaporat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-20% MeOH/ CH_2Cl_2) pentru a se obține produsele Boc-protejat și de-Boc. Amestecul combinat s-a tratat cu TFA (2 mL), THF (2 mL) și H_2O (0,2 mL). Soluția s-a încălzit la $50^\circ C$ timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPI pentru a obține produsul. CLPI a indicat că produsul a fost un amestec de diastereomeri cu un raport de 92:8.

- 25 $C_{26}H_{27}N_5O_3$. SM m/z 558,4 (M+1). 1H RMN (Metanol-*d*₄) δ 9,38 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 9,17 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 5,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 18,2, 1,4$ Hz, 2H), 5,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,65 (td, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,57-0,42 (m, 2H).

Exemplul 310

- 30 (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-310)



La o soluție de (S)-terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (60 mg, 0,126 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat o soluție de bromură de 6-metilpiridinil-2-magnziu (148 mg, 0,75 mmol) și

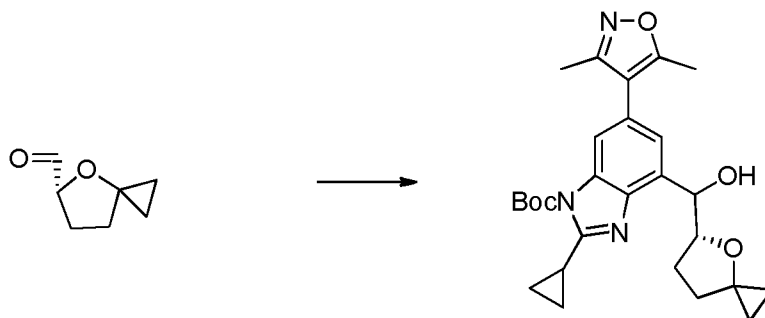
soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. NH_4Cl ap. s-a adăugat, după care a urmat extracția cu EtOAc (150 mL). Soluția organică s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH in CH_2Cl_2) pentru a obține intermediarul N-Boc protejat, care s-a dizolvat în THF-TFA- H_2O (2 mL-2 mL-0,2 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanolul, care conține impurități inseparabile (5-8%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$. SM m/z 471,2 (M+1). ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,68-2,53 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (q, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,05-1,83 (m, 3H), 1,53 (dd, $J = 9,4, 2,5$ Hz, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,85 (dt, $J = 10,4, 5,3$ Hz, 1H), 0,79-, 64 (m, 1H), 0,59-, 39 (m, 2H).

Exemplul 311

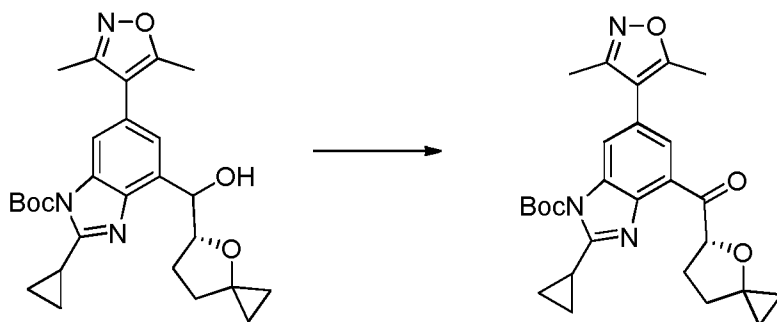
15 (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol (1020-311)

Etapa 1: tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat



20 tert-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul a fost obținut din R-aldehidă într-o manieră similară cu cea din Exemplul 309, Etapa 6.

Etapa 2: (R)-tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat

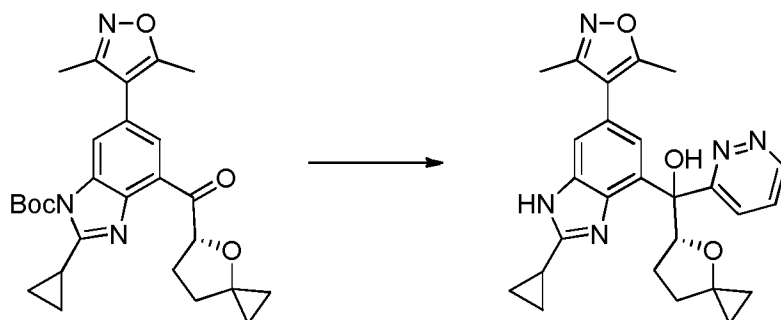


25

(R)-tert-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilatul a fost obținut din R-alcool într-un mod similar celui din Exemplul 309, Etapa 7.

30 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$. SM m/z 477,7 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8,01 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19-1,91 (m, 4H), 1,72 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,20 (dd, $J = 8,2, 3,5$ Hz, 2H), 1,17-0,93 (m, 2H), 0,57 (td, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 2H).

Etapa 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanol

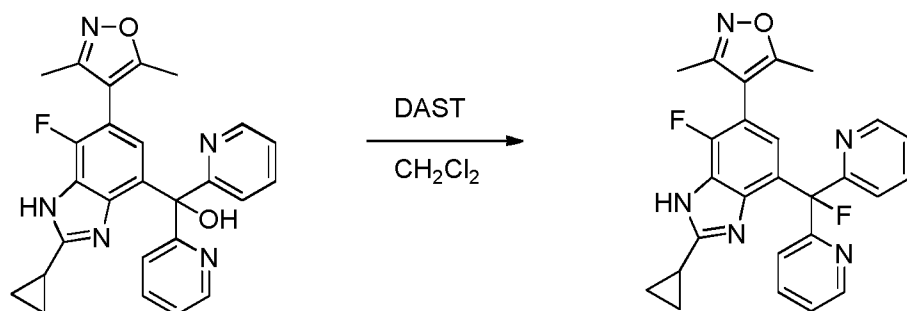


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metanolul a fost obținut din (R)-terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4-oxaspiro[2.4]heptan-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat într-o manieră similară celei din Exemplul 309, Etapa 8. CLPÎ a indicat că produsul a fost un amestec de diastereomeri cu un raport de 56/39.

$C_{26}H_{27}N_5O_3$. SM m/s 458,15 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 9,37 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz), 9,16 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz), 9,09 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz), 8,13 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz), 8,02 (dd, $J = 5,5, 2,4$ Hz), 7,72 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Hz), 7,64 (d, $J = 1,5$ Hz), 7,59-7,43 (m), 5,13 (t, $J = 7,3$ Hz), 2,66 (ddd, $J = 16,8, 8,4, 4,2$ Hz), 2,38 (d, $J = 4,8$ Hz), 2,21 (d, $J = 6,1$ Hz), 2,20-1,72 (m), 1,63-1,28 (m), 0,95-0,35 (m).

Exemplul 312

4-(2-Ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-312)

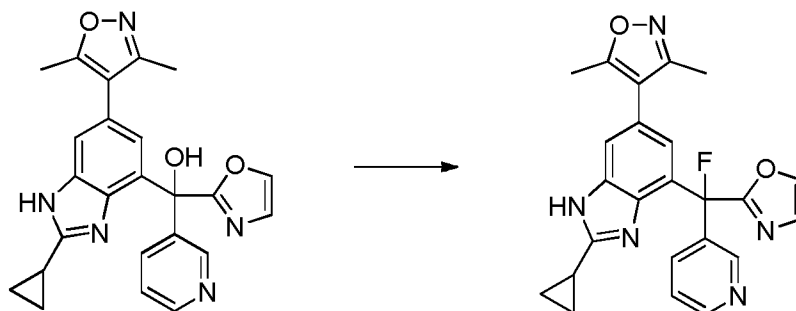


Intr-un balon ce conține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (21 mg, 0,046 mmol, 1 echiv.) și DCM (3 mL) s-a adăugat DAST (31 μ L, 0,23 mmol, 5 echiv.). După o oră, reacția a fost completă și s-a turnat într-o soluție de bicarbonat de sodiu și s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și soluție saturată de NH_4Cl . După uscare cu $MgSO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat până la uscare. Purificarea s-a efectuat prin CLPI cu fază inversă pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM (m/z + 1) 45, 48. 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61-8,49 (m, 1H), 7,97 (td, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,48 (ddt, $J = 7,0, 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,09-6,84 (m, 0H), 2,50-2,36 (m, 0H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 1,47-1,27 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,92, -131,68 (d, $J = 6,1$ Hz), -142,09.

Exemplul 313

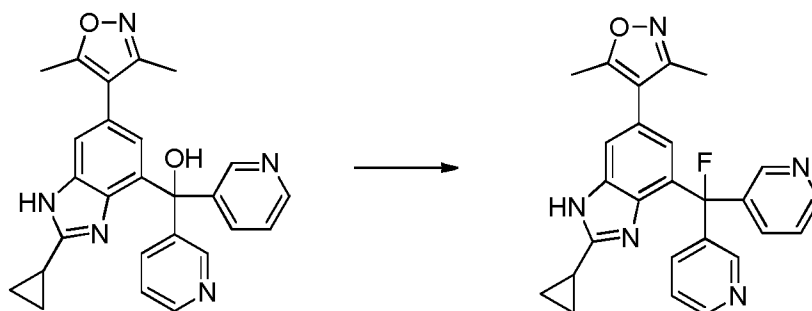
4-(2-Ciclopropil-4-(fluoro(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-313)



5

10

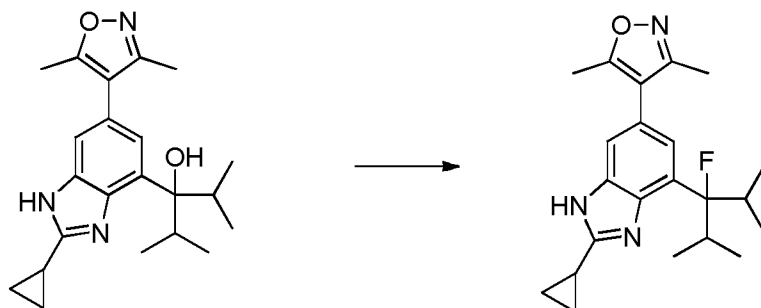
4-(2-Ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol
(1020-314)



15

20

25

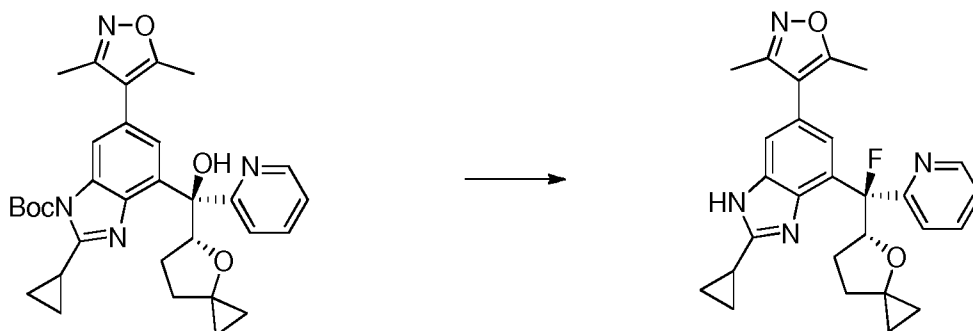


4-(2-Ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazolul s-a sintetizat din 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol într-o manieră similară cu cea din Exemplul 313.

- 5 4-(2-Ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol: $C_{22}H_{28}FN_3O$. SM m/z 370,1. 1H RMN (Metanol- d_4) δ 7,53 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,73-2,55 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,31, 2,26 (s, 3H), 1,54 (dt, $J = 7,8, 3,7$ Hz, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 0,96 (dd, $J = 33,9, 6,8$ Hz, 12H). ^{19}F (Metanol- d_4) δ 172,9.

Exemplul 316

- 10 4-(2-Ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-316)

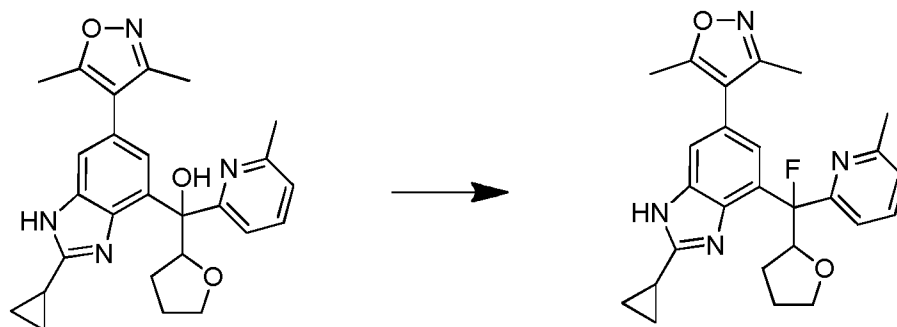


- 15 La o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (200 mg, 0,36 mmol) în CH_2Cl_2 s-a adăugat Et_3N (182 mg, 1,8 mmol) apoi DAST (174 mg, 1,1 mmol) și soluția s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția s-a spălat cu $NaHCO_3$, soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a dizolvat în THF (5 mL), TFA (5 mL) și apă (0,5 mL). Soluția s-a încălzit la 50°C timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il)((R)-4-oxaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-
- 20 dimetilizoxazol.

- 25 $C_{27}H_{27}FN_4O_2$. SM. m/z 459,3 (M+1). 1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,70-8,60 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 2H), 7,64 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,5, 4,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,51-5,29 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,78-0,35 (m, 4H). ^{19}F (Metanol- d_4) δ 179,28 (d, $J = 29$ Hz).

Exemplul 317

4-(2-Ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-317)

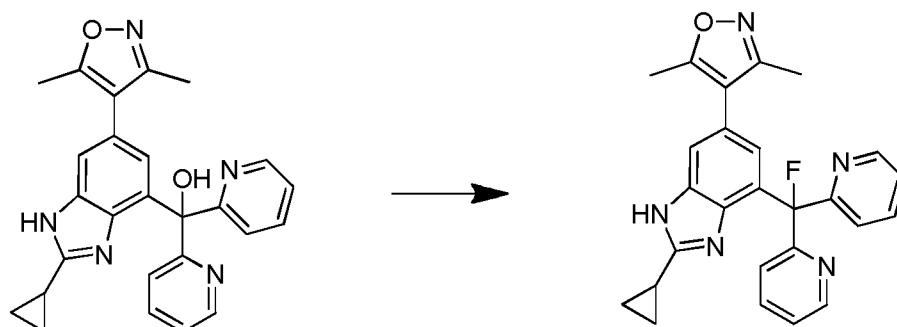


Substratul (0,067 g) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și a reacționat cu DAST (0,109) la temperatura camerei timp de 20 min. NaHCO_3 sat. ap. a-a adăugat (1 mL), s-a agitat timp de 30 min, stratul organic s-a separat, volatilele s-au îndepărtat, iar reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM ($m/z + 1$) 477,0. ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -77,70. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,86-3,61 (m, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (dd, $J = 6,5, 2,8$ Hz, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,31 (dd, $J = 5,6, 3,1$ Hz, 2H).

Exemplul 318

4-(2-Ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-318)

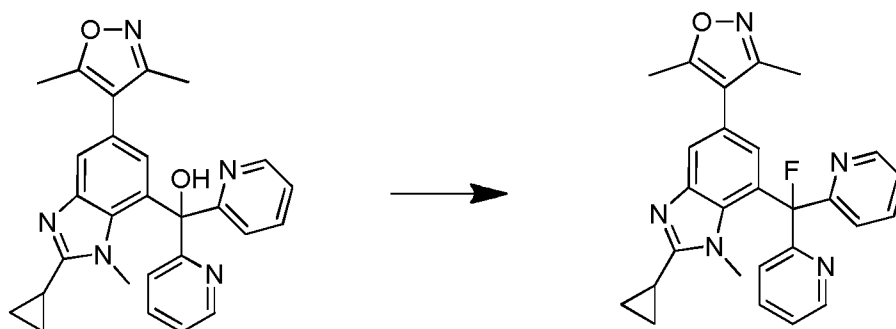


Substratul (0,1 g) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și a reacționat cu DAST (0,074g) la temperatura camerei timp de 20 min. NaHCO_3 sat. ap. s-a adăugat (1 mL), s-a agitat timp de 10 min, stratul organic s-a separat, volatilele s-au îndepărtat, iar reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil 4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM ($m/z + 1$) 440,1. ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -142,63. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,74-8,59 (m, 1H), 8,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 0H), 7,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 0H), 2,54 (ddd, $J = 8,4, 5,0, 3,4$ Hz, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H).

Exemplul 319

4-(2-Ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-319)

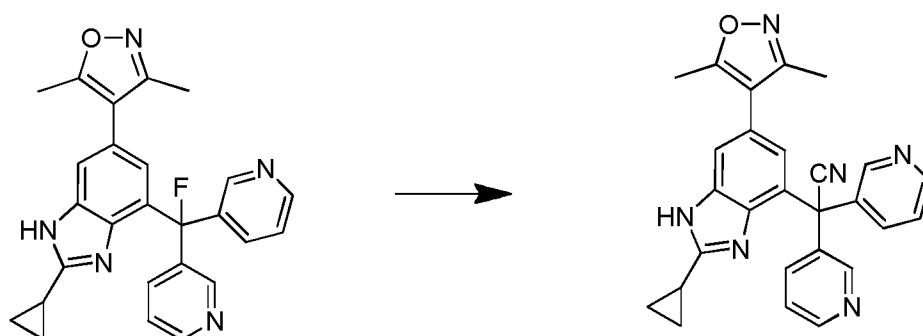


Substratul (0,05 g) s-a dizolvat în DCM (4 mL) și a reacționat cu DAST (0,036 g) la temperatura camerei timp de 20 min. NaHCO₃ sat. ap. s-a adăugat (1 mL), s-a agitat timp de 15 min, stratul organic s-a separat, volatilele s-au îndepărtat, iar reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM (m/z + 1) 454,3. ¹⁹F RMN (376 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ -77,00. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 8,62-8,40 (m, 1H), 8,02-7,85 (m, 1H), 7,70-7,55 (m, 1H), 7,53-7,32 (m, 1H), 6,72 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,42-1,26 (m, 2H).

10 Exemplul 320

4-(2-Ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-320)

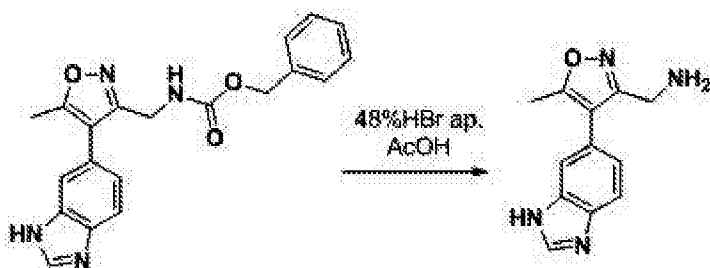


Substratul (0,046 g) s-a dizolvat în apă/MeCN (5/1 mL) și NaCN (0,05 g) s-a adăugat la temperatura camerei. După agitare timp de 24 de ore la temperatura camerei, volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPI cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilizoxazol.

CLSM (m/z + 1) 447,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,61 (dt, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,45 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 1,32 (dd, *J* = 4,9, 2,8 Hz, 1H).

Exemplul 321

(4-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metanamină (1020-321)

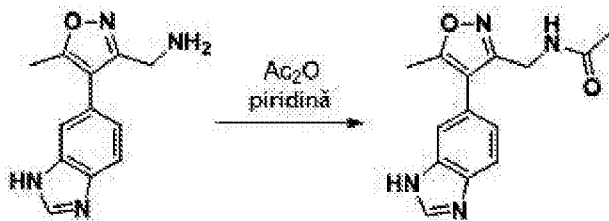


Benzil ((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metil)carbammat s-a tratat cu 48% de HBr ap. (6,7 mg) în AcOH (1 mL) la temperatura camerei, timp de 30 min. AcOH apos s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a obține (4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metanamină.

- 5 $C_{12}H_{12}N_4O$. SM. 229,1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 9,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Exemplul 322

N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metil)acetamidă (1020-322)



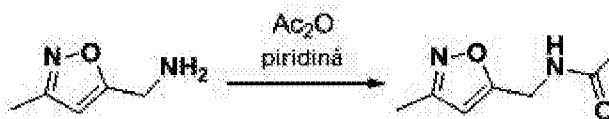
- 10 (4-(1H-Benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metanamină s-a tratat cu Ac_2O în piridină la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a tratat cu MeOH (3 mL) la temperatura camerei timp de 30 min și apoi la 80°C timp de 30 min. Amestecul s-a purificat prin CLPÎ preparativă pentru a obține N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilizoxazol-3-il)metil)acetamidă.

- 15 $C_{12}H_{12}N_4O$. SM. 271,1.1 (M+1). 1H RMN (MeOH- d_4) δ 9,37 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

Exemplul 323

N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă (1020-323)

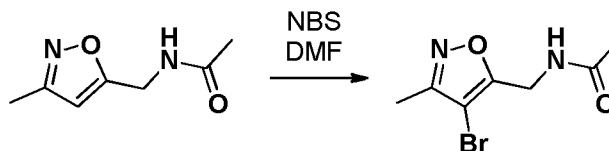
Etapă 1: Obținerea N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidei



- 20 (3-Metilizoxazol-5-il)metanamină (100,0 mg, 0,892 mmol) s-a tratat cu Ac_2O și piridină la temperatura camerei timp de 7 ore. După o prelucrare apoasă, amestecul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (20 până la 40% EtOAc/hexan) pentru a obține N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă.

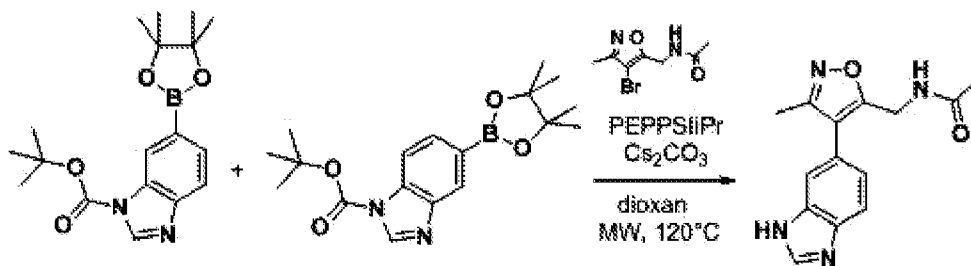
- 25 1H RMN (MeOH- d_4) δ 6,14 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Etapă 2: Obținerea N-((4-bromo-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidei



- 30 N-((3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă. (86,4 mg, 0,56 mmol) s-a tratat cu NBS (109,7 mg, 0,616 mmol, 1,1 echiv.) în DMF (2 mL) la temperatura camerei timp de 17 ore. Amestecul s-a purificat prin CLPÎ preparativă pentru a obține N-((4-bromo-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă. $C_7H_6BrN_2O_2$. SM. 233,0 (M-1), 235,0 (M+1).

Etapă 3: Obținerea N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidei

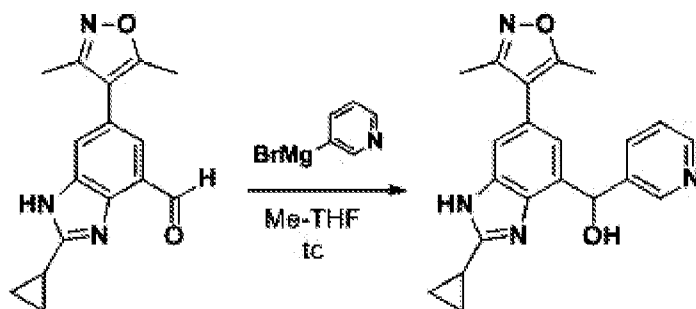


terț-Butil 5- și 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (116,0 mg, 0,337 mmol, 1,6 echiv.) și N-((4-bromo-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă (48,5 mg, 0,208 mmol) s-au tratat cu PEPPSliPr (28,4 mg, 0,042 mmol, 0,2 echiv.) și CS_2CO_3 (203,4 mg, 0,624 mmol, 3 echiv.) în 1,2-dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL) la 140°C timp de 30 min, utilizând un reactor cu microunde. Amestecul s-a purificat prin CLPÎ preparativă pentru a obține N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilizoxazol-5-il)metil)acetamidă.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. SM. 271,1 (M+1). ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ 9,42 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

Exemplul 324

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-324)

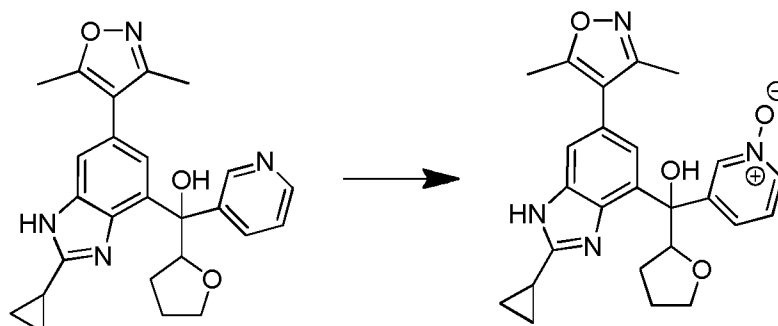


(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanolul a fost obținut din 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehidă (29,0 mg, 0,103 mmol) prin tratare cu bromură de 3-piridin-magneziu (1M în Me-THF, 0,91 mL, 8,8 echiv.) la temperatura camerei timp de 16 ore. După o prelucrare apoasă, materialul brut s-a purificat printr-o purificare CLPI.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. SM. 361,3 (M+1). ^1H RMN ($\text{MeOH}-d_4$) δ 9,00 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,55 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,62-1,38 (m, 4H).

Exemplul 325

1-Oxid de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)piridină (1020-325)

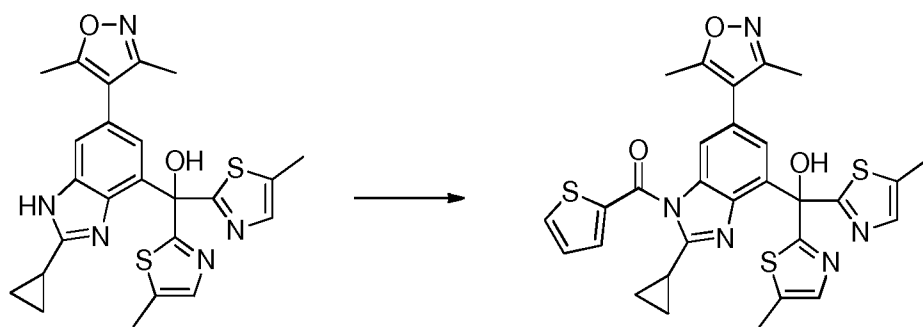


2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-3-il)(tetrahydrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (0,067 g) s-a supus la MCPBA (0,175g) in MeOH/DCM (1/1 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore. Volatilele s-au îndepărtat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ cu fază inversă (5-95% MeCN în apă, 0,1% TFA) pentru a obține 1-oxid de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahydrofuran-2-il)metil)piridină.

CLSM ($m/z + 1$) 461,3. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 7,84-7,78 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,74 (td, $J = 7,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,51-2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,75 (dt, $J = 11,9, 7,7$ Hz, 2H), 1,54 (dt, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 2H), 1,45-1,28 (m, 4H).

Exemplul 326

2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofen-2-il)metanonă (1020-326)

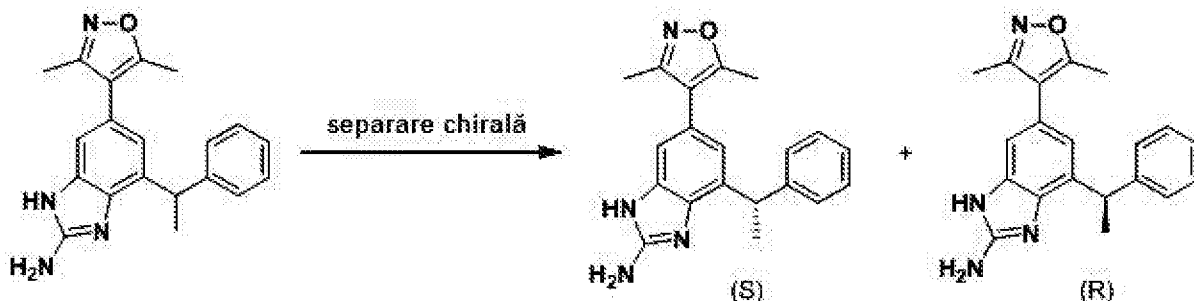


Utilizând produsul din Exemplul 219, la o soluție de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (60 mg, 0,126 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) și piridină (1 mL) s-a adăugat prin picurare tiofencarbonil (37 mg, 0,25 mmol) și soluția s-a agitat la 0°C timp de 1 oră. EtOAc (100 mL) s-a adăugat și soluția s-a spălat cu soluție de săruri și s-a uscat pe Na_2SO_4 . Solventul s-a îndepărtat și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofen-2-il)metanonă.

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$. SM m/z 587,9 ($M+1$). ^1H RMN (Metanol- d_4) δ 8,10 (dd, $J = 5,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 3,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 (q, $J = 1,1$ Hz, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,30-1,16 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 2H).

Exemplul 327 și 328

(S) și (R)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-327) și (1020-328)



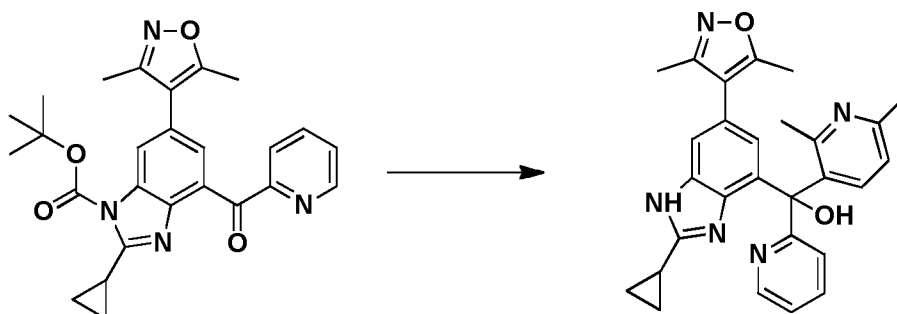
6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amină racemică (produs din Exemplul 98) s-a separat chiral utilizând CLPÎ chirală cu fază inversă (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 5 microni, 15 mL/min timp de 15 minute. 90:10 Heptani : IPA) pentru a obține ambii – (R) și (S)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

Compusul 1020-327: Timpul de retenție – 7,808 minute.

Compusul 1020-328: Timpul de retenție – 11,188 minute.

Exemplul 329

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-329)

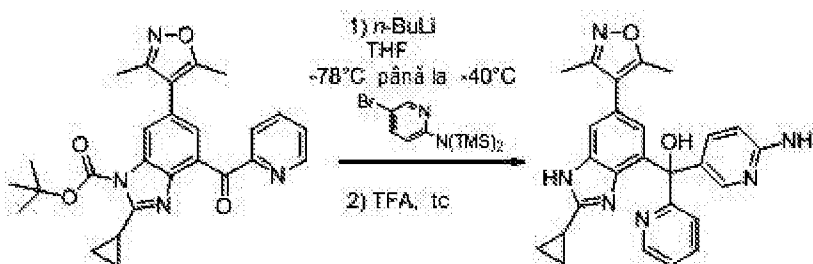


terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (25 mg, 0,05 mmol) s-a dizolvat în 2 mL de THF, la soluție s-a adăugat bromură de (2,6-dimetilpiridin-3-il)magneziu (0,65 mL, 0,5 M) la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a agitat la TC peste noapte. Reacția s-a stins cu apă, la amestecul de reacție s-a adăugat TFA (1 mL) și amestecul de reacție s-a încălzit la 60°C timp de 2 ore. Apoi solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu modificator TFA de 0,1% pentru a obține 23 mg de produs (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,63-8,62 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H).

Exemplul 330

(6-Aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-330)



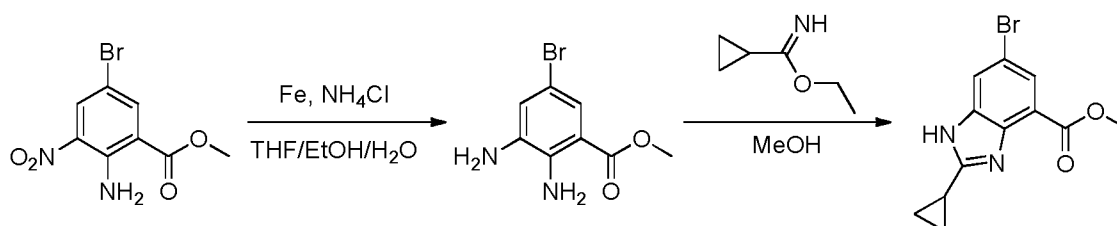
Intr-un balon cu 2 gaturi, cu fund rotund de 25 mL, 2-amino-5-brompiridină (38,4 mg, 0,222 mmol) s-a dizolvat în tetrahidrofuran (1,1 mL), după care a urmat clorotrimetilsilan (58 μ L, 0,46 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat în atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 30 de minute și s-a răcit ulterior la -78°C într-o baie de gheață uscată/acetone. O soluție 1,6 M de *n*-butillitiu în hexan (0,43 mL, 0,69 mmol) s-a adăugat în picături și amestecul de reacție s-a încălzit la -40°C într-o baie de gheață uscată/acetonitril și s-a lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit din nou la -78°C, înainte de a adăuga lent la amestecul de reacție o soluție de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1 carboxilat (25,9 mg, 0,0565 mmol) în tetrahidrofuran (0,5 mL). Amestecul de reacție s-a agitat la -78°C timp de treizeci de minute înainte de a fi stins cu soluție de săruri, urmată de bicarbonat de sodiu apos pentru a neutraliza amestecul de reacție. Stratul apos s-a extras cu acetat de etil (de trei ori). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat și s-au concentrat. Amestecul de reacție brut s-a dizolvat în acid trifluoroacetic (pentru deprotejarea boc completă) și s-a agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a concentrat și

compusul din titlu s-a izolat prin CLPÎ preparativă pentru a obține (6-aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$. 453,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (dt, $J = 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,88 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,66 (tt, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (dt, $J = 9,4, 3,8$ Hz, 2H), 1,44 (dt, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 2H).

Exemplul 331

(2-Ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-331)

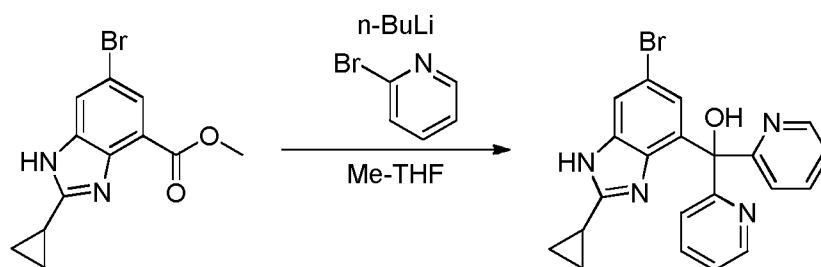


Etapa 1: metil-2,3-diamino-5-bromobenzoat

Metil 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoat (0,67 g, 2,44 mmol), fier (0,68 g, 12,0 mmol) și clorură de amoniu (1,96 g, 37,0 mmol) s-au dizolvat într-un amestec 1: 1:0,4 de THF/etanol/apă (29 mL) și s-a încălzit la 95°C cu agitare puternică timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și s-a filtrat printr-un tampon de Celită pentru a îndepărta substanțele solide. Tamponul s-a clătit în mod repetat cu metanol și tetrahidrofuran. Filtratul s-a concentrat și reziduul s-a împărțit între acetat de etil și apă. Stratul organic s-a spălat apoi o dată cu soluție de săruri și s-a concentrat pentru a obține metil 2,3-diamino-5-bromobenzoat (0,59 g, 99%) sub forma unei pulberi de culoare galbenă, care s-a utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 2: metil 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat

Metil 2,3-diamino-5-bromobenzoat (0,59 g, 2,0 mmol) și ciclopropancarbidat de etil (0,43 g, 3,0 mmol) s-a dizolvat în metanol (20 mL) și s-a încălzit la 50°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei și solventul s-a îndepărtat în vid. Materialul brut s-a dizolvat în EtOAc și s-a spălat de 3 ori cu bicarbonat de sodiu, o dată cu apă și s-a concentrat pentru a obține metil 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (0,7 g, 98%), care s-a utilizat fără purificare suplimentară.



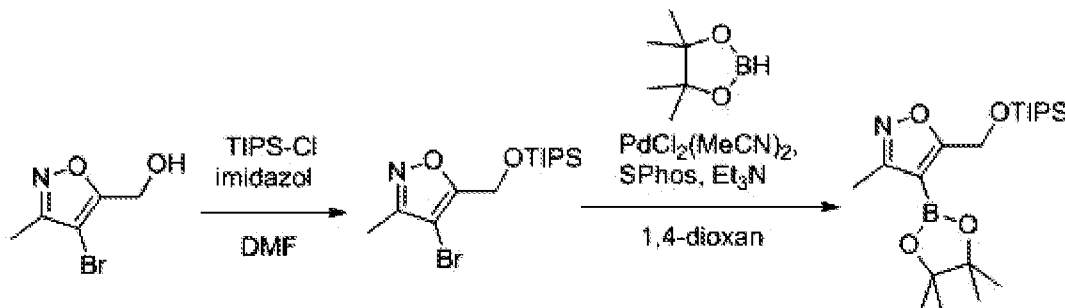
Etapa 3: (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

2-bromopiridină (1,3 mL, 2,2 g, 14,0 mmol) s-a dizolvat în Me-THF în atmosferă de Ar și s-a răcit până la -78°C. n-BuLi (9,0 mL, 0,92 g, 14,0 mmol) s-a adăugat în picături timp de 15 minute și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite timp de încă 5 minute la -78°C. Metil-6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilat (0,7 g, 2,4 mmol), dizolvat într-o cantitate minimă de Me-THF, s-a adăugat la reacție și s-a lăsat să se agite timp de 3 minute la

-78°C înainte de a fi stinsă cu apă. Amestecul de reacție s-a extras de trei ori cu EtOAc și straturile organice combinate s-au spălat o dată cu apă, apoi s-au concentrat. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (80-100% EtOAc/hex, Rf 0,42 în 100% EtOAc)

pentru a obține (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (0,62 g, 62%) sub forma unei pulberi de o culoare galben pal.

$C_{21}H_{17}BrN_4O$ 422,4 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 7,82 (dt, $J = 8,3, 4,3$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 7,4, 3,1$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,27 (q, $J = 6,5, 6,0$ Hz, 1H), 0,99 (ddt, $J = 13,1, 7,7, 4,4$ Hz, 4H).

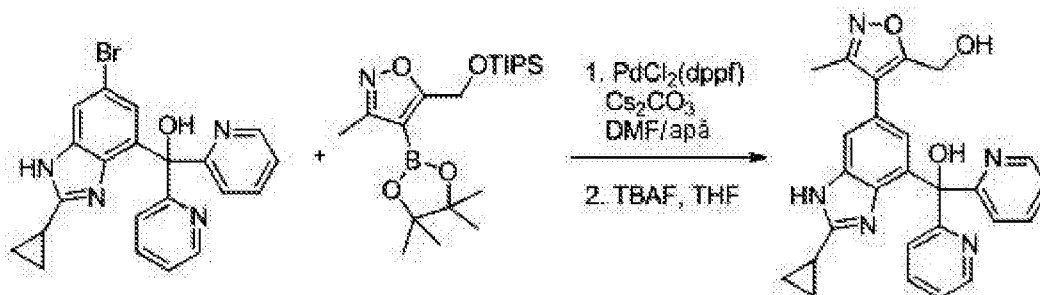


Etapa 4: 4-bromo-3-metil-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol

La o soluție de (4-bromo-3-metilizoxazol-5-il)metanol (0,5 g, 2,6 mmol) în DMF (2,6 mL) la 0°C, în atmosferă de Ar, s-a adăugat TIPS-Cl (0,72 mL, 0,65 g, 3,0 mmol) și imidazol (0,27 g, 4,0 mmol) și amestecul de reacție s-a lăsat să ajungă la temperatura camerei și s-a agitat timp de 5 ore. Amestecul s-a diluat apoi cu apă și DCM și s-a spălat de trei ori cu apă și o dată cu soluție de săruri. Stratul organic s-a concentrat în vid și s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% acetat de etil/hex, Rf: 0,6 10% EtOAc/hex) pentru a obține 4-bromo-3-metil-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (0,65 g, 71%) sub forma unui ulei limpede, incolor.

Etapa 5: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol

4-Bromo-3-metil-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (0,32 g, 0,93 mmol), clorură de bis(acetonitril)paladiu(II) (9,6 mg, 0,037 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenil (61 mg, 0,15 mmol) s-au dizolvat în 1,4-dioxan (1 mL), în atmosferă de Ar. 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0,20 mL, 0,18 g, 1,0 mmol) și trietilamină (0,4 mL, 0,28g, 3,0 mmol) s-au adăugat printr-o seringă și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a apoi răcit la temperatura camerei, diluat cu Acetat de etil, filtrat prin celită și s-a concentrat în vid pentru a obține 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol, care s-a utilizat fără purificare suplimentară.



Etapa 6: (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

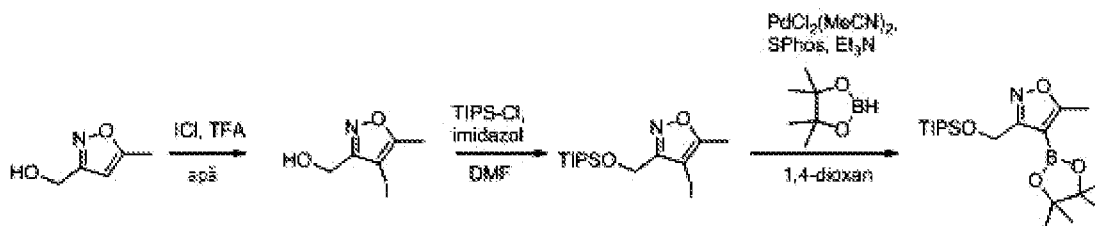
(6-Bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) și 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (150 mg, 0,38 mmol) s-au dizolvat în DMF (2 mL) și apă (1 mL). Dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferocenpaladiu (II) diclorometan (6,9 mg, 0,009 mmol) și carbonat de cesiu (123 mg, 0,38 mmol) s-au adăugat, vasul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 85°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat de trei ori cu apă și s-a concentrat în vid. Materialul brut s-a preluat în THF (2 mL) și câteva picături de soluție de TBAF (1,0 M în THF) s-au adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 6 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie rapidă

pe silicagel (0-15% MeOH/DCM) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$ 454,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,53 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 2H), 7,80 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,59 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 4H).

Exemplul 332

(2-Ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-332)



Etapa 1: (4-iodo-5-metilizoxazol-3-il)metanol

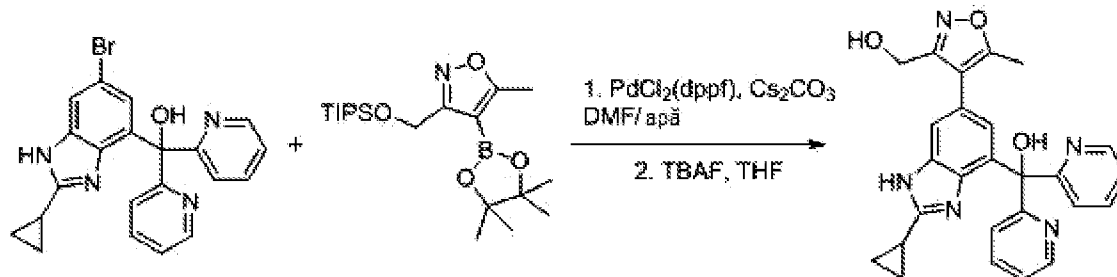
(5-Metilizoxazol-3-il)metanol (200 mg, 1,77 mmol) s-a adăugat la o suspensie de ICl (0,115 mL, 0,37 g, 2,0 mmol) în apă (4,5 mL) urmat de TFA (0,135 mL, 0,2 g, 2,0 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la 65°C în atmosferă de argon timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei, s-a diluat cu apă și s-a tratat cu 10% de $Na_2S_2O_5$ (5 mL). Amestecul s-a alcalinizat prin adăugarea Na_2CO_3 solid și apoi s-a extras de trei ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat o dată cu apă, apoi cu soluție de săruri, s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și s-au concentrat până la uscare pentru a obține (4-iodo-5-metilizoxazol-3-il)metanol (0,24g, 56%) sub forma unei pulberi albe.

Etapa 2: 4-iodo-5-metil-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol

TIPS-Cl (0,52 mL, 0,46 g, 2,0 mmol) și imidazol (0,19 g, 3,0 mmol) s-a adăugat la o soluție de (4-iodo-5-metilizoxazol-3-il)metanol (0,24 g, 1,86 mmol) în DMF (1,9 mL) în atmosferă de Ar și amestecul de reacție s-a lăsat să se agite la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul s-a diluat apoi cu apă și DCM și s-a spălat de trei ori cu apă și o dată cu soluție de săruri. Stratul organic s-a concentrat în vid și s-a purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (0-10% EtOAc/hex, Rf: 0,36 10% EtOAc/hex) pentru a obține 4-iodo-5-metil-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (0,31 g, 42%) sub forma unui ulei limpede, incolor.

Etapa 3: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol

4-Iodo-5-metil-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (0,31 g, 0,79 mmol), bis(acetonitril)paladiu(II) (8,0 mg, 0,031 mmol) și 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenil (52 mg, 0,13 mmol) s-au dizolvat în 1,4-dioxan (1 mL), în atmosferă de Ar. 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (0,17 mL, 0,11 g, 1,0 mmol) și trietilamină (0,33 mL, 0,24 g, 2,0 mmol) s-au adăugat printr-o seringă și amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit apoi la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a filtrat prin celită și s-a concentrat în vid pentru a obține 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol, care s-a utilizat fără purificare suplimentară.



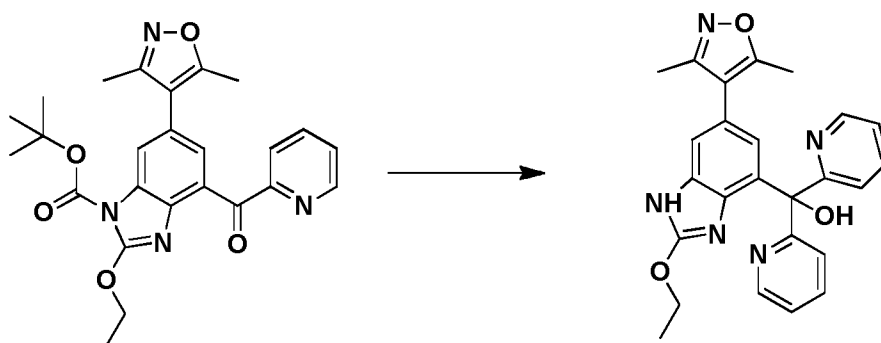
Etapa 4: (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

(6-Bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) și 5-metil-4-(4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triizopropilsilil)oxi)metil)izoxazol (225 mg, 0,57 mmol) s-a dizolvat în DMF (2 mL) și apă (1 mL). Dicloro 1,1-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan (7,0 mg, 0,0095 mmol) și carbonat de cesiu (186 mg, 0,57 mmol) s-au adăugat, vasul de reacție s-a sigilat și s-a încălzit la 85°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat de trei ori cu apă și s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a preluat în THF (2 mL) și câteva picături de soluție de TBAF (1,0 M în THF) s-a adăugat și amestecul de reacție s-a lăsat sub agitare timp de 6 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat și s-a purificat prin cromatografie rapida pe silicagel (0-15% MeOH/DCM) pentru a obține (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilizoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{26}H_{23}N_5O_3$ 454,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,52 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Hz, 2H), 7,78 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 2H), 7,59 (dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 1,2$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,12-1,04 (m, 4H).

Exemplul 333

(6-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-333)



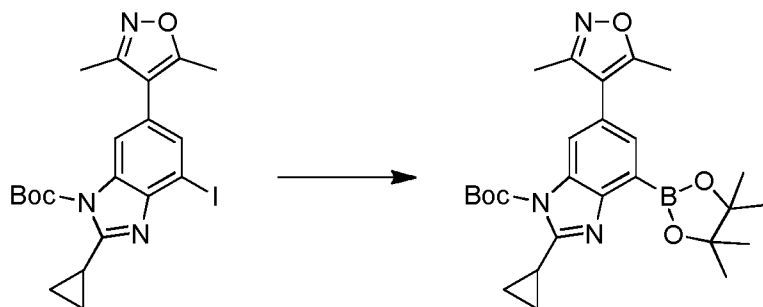
2-Bromopiridină (85 mg, 0,54 mmol) s-a dizolvat în 2 mL THF, la soluție s-a adăugat N-butillitiu (0,34 mL, 1,6 M) la -78°C și s-a agitat la -78°C timp de 15 minute, apoi la soluția de mai sus s-a adăugat terț-butil 6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (50 mg, 0,11 mmol). Temperatura de reacție s-a crescut lent la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție s-a stins apoi cu apă. Apoi solventul s-a evaporat, reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă cu 0,1% modificator TFA pentru a obține 13 (6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

$C_{25}H_{23}N_5O_3$. 442,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (ddd, $J = 5,3, 1,7, 0,8$ Hz, 2H), 8,19 (ddd, $J = 8,2, 7,6, 1,7$ Hz, 2H), 8,06 (dt, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 2H), 7,67 (ddd, $J = 7,6, 5,3, 1,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplul 334

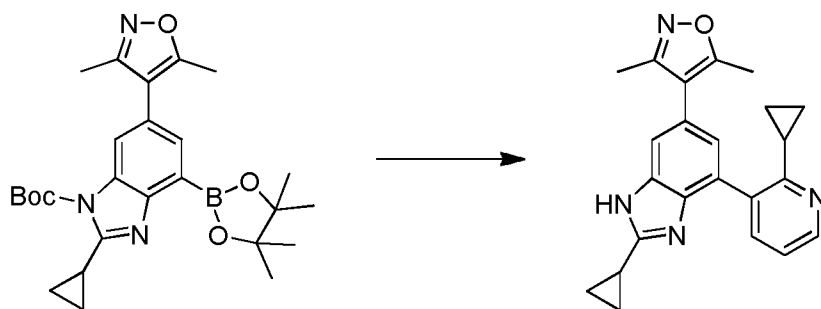
4-(2-Ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol (1020-334)

35

Etapa 1:

- terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (400 mg, 0,83 mmol) și Bis(pinacolato)dibor (848 mg, 3 mmol) s-a adăugat la 1,4-dioxan (5 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat Pd dppf)Cl₂ (61 mg, 0,084 mmol) și acetat de potasiu (491 mg, 5 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a diluat apoi cu EtOAc (100 mL), s-a spălat cu soluție de săruri (50mLX2). Solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a dizolvat în DCM și s-a purificat prin cromatografie combi-flash în coloană pentru a obține 300 mg de terț-butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat.

C₂₆H₃₄BN₃O₅. 480,3 (M+1).

Etapa 2:

- terț-Butil 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilizoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilat (200 mg, 0,53 mmol) și 3-bromo-2-ciclopropilpiridină (209 mg, 1 mmol) s-au adăugat la un amestec de solvent de 1,2-dimetoxietan (2 mL) și apă (1 mL). La amestecul de mai sus s-au adăugat PEPSI-IPr (36 mg, 0,053 mmol) și CS₂CO₃ (687 mg, 2 mmol). Amestecul de reacție s-a încălzit la 150°C în reactor cu microunde timp de 30 de minute. Apoi amestecul de reacție s-a filtrat, solventul organic s-a evaporat și reziduul s-a purificat prin CLPÎ preparativă (0-100% CH₃CN/H₂O) pentru a obține 8 mg de 4-(2-ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilizoxazol.

- C₂₃H₂₂N₄O. 371,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67-8,58 (m, 1H), 8,09 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,01 (dt, J = 8,3, 3,3 Hz, 2H).

Exemplul 335

- Analiza HTRF: Legarea celor două domenii bromice tandem, BRD4-I și BRD4-2, la o peptidă acetilată a histonei H4 a fost măsurată utilizând o analiză omogenă cu transferul inductiv-rezonant fluorescent al energiei cu rezoluție în timp (TR-FRET). Peptida sintetică conținând aminoacizii 1-18 ai histonei H4 a fost acetilată la lizina 5, 8, 12, 16 și conjugată cu biotină (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotină) a fost achiziționată de la Millipore. BRD4-I și BRD4-2 au fost exprimate și purificate din *Escherichia coli* ca proteine His6-marcate N-terminale. Un anticorp anti-His marcat XL665 (Cisbio) a fost utilizat pentru a lega în mod specific BRD4 și o proteină de streptavidină marcată criptat a fost utilizată, deoarece aceasta a recunoscut în mod specific peptida H4 biotinilată. Legarea BRD4 la peptidă a rezultat într-o creștere a semnalului FRET întrucât perturbarea acestei interacțiuni proteină-peptidă cu un inhibitor micromolecular a rezultat într-o scădere a semnalului FRET. Analizele au fost realizate în

50 mM Hepes (pH 7,5), 150 mM NaCl, 0,1 mg/mL BSA, 0,01% (v/v) Brij, 0,5% (v/v) DMSO și 200 nM peptidă H4 la următoarele concentrații pentru fiecare izoformă BRD4: 60 nM BRD4-1 și 120 nM BRD4-2. După un timp de reacție de analiză de 60 minute la 25°C, legarea s-a măsurat cu 2 nM streptavidină marcată criptat și 10 nM anticorp anti-His-XL665. Semnalul TR-FRET a fost detectat pe un spectrofotometru pt. citirea plășetelor Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; 100μs întârziere și 200μs fereastră de citire). Datele au fost normalizate pe baza unui martor pozitiv (2 μM I-BET) și a unui martor negativ (DMSO) și valorile IC₅₀ s-au calculat din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație cu patru parametri. Toate valorile IC₅₀ reprezintă valori medii geometrice de un minim de patru determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

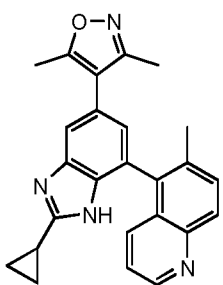
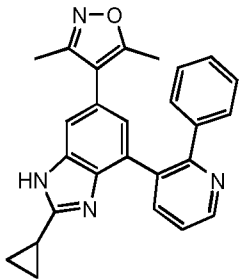
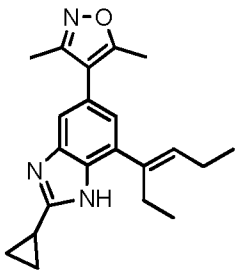
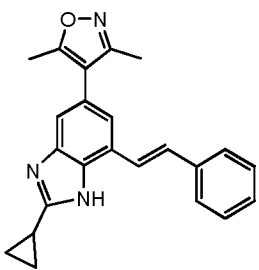
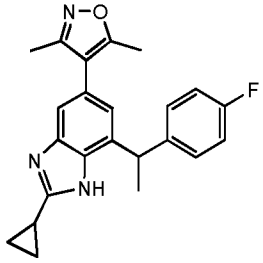
Analiza ALPHA: Legarea domeniului bromic BRD4-I la o peptidă acetilată a histonei H4 a fost măsurată utilizând o analiză omogenă a proximității luminescente amplificate (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA)) pe bază de granule. Peptida sintetică conținând aminoacizii 1-18 ai histonei H4 a fost acetilată la lizina 5, 8, 12, 16 și conjugată cu biotină (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotină) a fost achiziționată de la Millipore. BRD4-I a fost exprimată și purificată din *Escherichia coli* ca o proteină His6-marcată N-terminală. Granule cu acceptor Nichel-Chelat ALPHA (Perkin Elmer) s-au utilizat pentru a lega în mod specific BRD4-1 și granule cu donor de streptavidină ALPHA (Perkin Elmer) s-au utilizat, deoarece acestea au recunoscut în mod specific peptida H4 biotinilată. Legarea BRD4-1 la peptidă a condus la apropierea granulelor cu donor și acceptor, ceea ce conduce la o creștere a semnalului ALPHA întrucât perturbarea acestei interacțiuni proteină-peptidă cu un inhibitor micromolecular a rezultat într-o scădere a semnalului ALPHA. Analizele au fost realizate în Hepes 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, 0,1 mg/mL BSA, 0,01% (v/v) Brij, 0,5% (v/v) DMSO, peptidă H4 200 nM și proteină BRD4-1 15nM. După un timp de reacție de analiză de 60 minute la 25°C, legarea s-a măsurat cu 20 μg/ml de granule cu donor de streptavidină și 20 μg/ml de granule cu acceptor nichel-chelat. Semnalul ALPHA a fost detectat pe un spectrofotometru pt. citirea plășetelor Envision (Ex: 320 nm; Em: 570 nm, timp Ex: 180ms). Datele au fost normalizate pe baza unui martor pozitiv (2 μM I-BET) și a unui martor negativ (DMSO) și valorile IC₅₀ s-au calculat din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație cu patru parametri. Toate valorile IC₅₀ reprezintă valori medii geometrice de un minim de patru determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

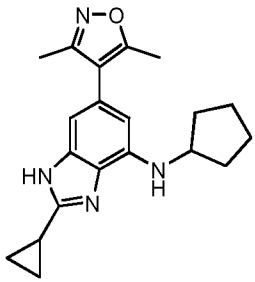
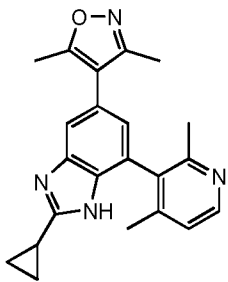
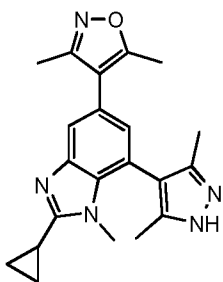
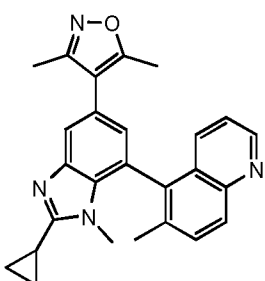
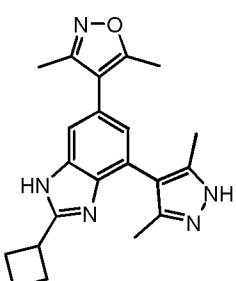
Analiza proliferării MT-4: Compușii au fost testați într-un format de analiză cu 384 de godeuri de înaltă productivitate standardizat. Fiecare compus a fost diluat în serie de 3 ori în 100% DMSO în plășete de polipropilenă cu 384 de godeuri utilizând o Biomek FX Workstation și 0,4 μL de compus adăugat la o plășetă analitică conținând 40 μL de medii RPMI. Compușii au fost aranjați într-un model orizontal, cu 10 concentrații per compus, și 8 compuși adăugați per plășetă. Datorită tolerabilității scăzute a DMSO, concentrația DMSO finală niciodată nu a depășit 0,5% (v/v). Fiecare plășetă analitică a conținut 10 μM de Puromicină și 0,5% de DMSO în RPMI-1640 ca martori pozitivi și negativi, respectiv. Celule MT-4 (celule limfoblastoide T umane, HTLV-1 transformate, programul NIH AIDS Reagent) s-au adăugat în volume de 35 μL per godeu și 2000 celule per godeu utilizând o Biotek uFlow Workstation (Biotek, Winooski, VT), și plășetele au fost ulterior incubate timp de 5 zile la 37°C într-un incubator fixat la 5% CO₂ și 90% umiditate.

După 5 zile, 22 μL de Cell Titer Glo (Promega) s-au adăugat la plăcile de analiză cu o Biotek uFlow Workstation. Plășetele au fost ulterior plasate pe un spectrofotometru pt. citirea plășetelor Perkin Elmer Envision timp de 5 minute înainte de a fi citit semnalul de luminescență. Valorile CC₅₀ au fost calculate din concentrația compusului care a determinat o scădere de 50% a semnalului de luminiscentă, o măsură de toxicitate, și calculate prin regresie neliniară utilizând programul soft Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

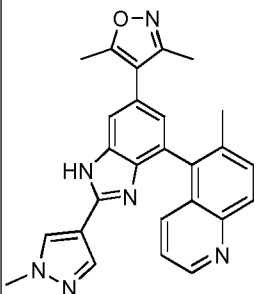
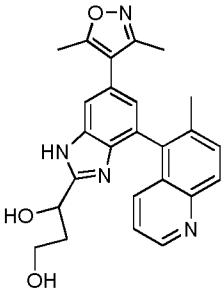
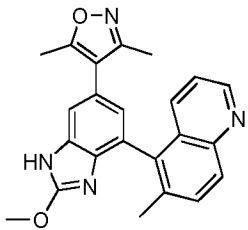
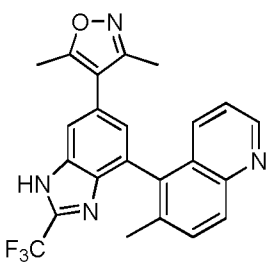
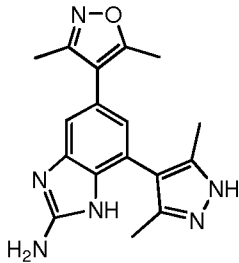
Tabelul 1

Comp. nr.	Structura	HTRF BRD4-1 (IC ₅₀ , nM)	HTRF BRD4-2 (IC ₅₀ , nM)	Analiza Alpha (IC ₅₀ , nM)	Analiza MT4 (EC ₅₀ , nM)
1020-1		200,6	97,6	n/d	193,0
1020-4		336,6	229,9	n/d	192,1
1020-5		616,3	357,1	n/d	329,2
1020-12		137,9	69,2	46,2	21,3

1020-18		87,1	78,6	14,4	7,5
1020-19		134,3	171,6	28,0	24,4
1020-28		71,8	65,5	18,1	51,6
1020-37		2089,3	2509,7	3170,1	518,0
1020-44		139,1	110,9	22,0	86,1

1020-50		299,0	317,6	125,1	353,0
1020-57		109,2	54,4	22,6	13,6
1020-72		100,7	69,1	12,3	6,5
1020-74		97,1	111,8	18,9	15,3
1020-75		120,9	78,2	33,5	18,4

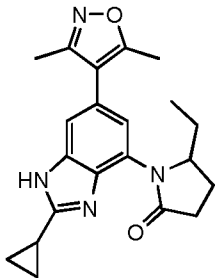
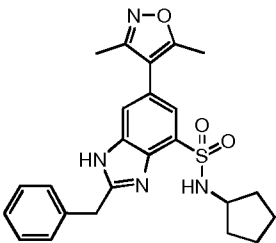
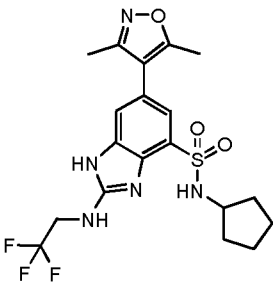
1020-77		244,5	64,8	42,7	39,4
1020-78		160,5	94,1	25,1	25,7
1020-79		161,0	87,2	33,6	33,8
1020-81		168,8	118,8	50,7	7,6
1020-84		481,0	234,0	277,3	236,0

1020-88		104,0	131,0	15,9	45,2
1020-89		379,0	151,0	130,3	104,3
1020-90		110,0	121,0	29,9	25,0
1020-92		133,0	102,0	37,7	73,1
1020-96		276,4	96,9	53,7	318,4

MD 4592 B1 2018.09.30

261

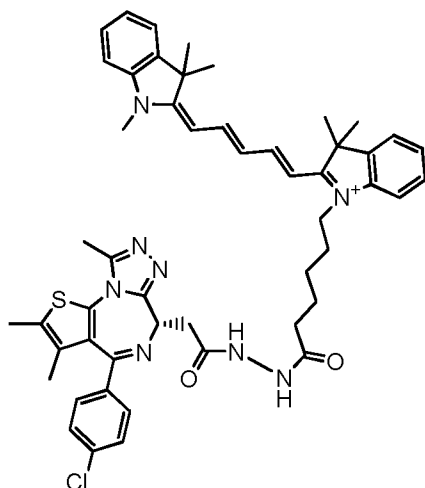
1020-102		101,2	75,7	14,3	49,7
1020-120		88,5	76,1	39,7	48,8
1020-121		95,2	80,8	24,7	42,8
1020-132		609,8	882,9	572,7	543,6
1020-136		823,2	727,1	512,9	335,2

1020-137		186,6	399,0	52,8	112,7
1020-141		704,4	111,0	n/d	887,2
1020-148		185,618	180,0	n/d	494,7

n/d: date nedisponibile (analiza neefectuată)

Exemplul 336

5 Analize KI ale liganzilor BRD4-1 și BRD4-2: Legarea celor două domenii bromice tandem, BRD4-I și BRD4-2, la un ligand/probă marcată Cy5 (Compus1020-501) a fost măsurată utilizând o analiză omogenă cu transferul inductiv-rezonant fluorescent al energiei cu rezoluție în timp (TR-FRET).



(1020-501)

Ligandul marcat leagă în mod specific BRD4-1 și BRD4-2 și poate fi înlocuit de un inhibitor micromolecular, care împărtășește un sit de fixare de suprapunere sau similar. BRD4-1 și BRD4-2 au fost exprimate și purificate din *Escherichia coli* ca proteine His6-marcate

- 5 N-terminale. Un anticorp anti-His marcat Eu-criptat (Perkin Elmer) s-a utilizat pentru a lega în mod specific BRD4. Legarea BRD4 la proba marcată/ligand a rezultat într-o creștere a semnalului FRET intrucat deplasarea acestui ligand marcat de la BRD4 cu un inhibitor micromolecular a rezultat într-o scădere a semnalului FRET. Analizele au fost efectuate în 50 mM Hepes (pH 7,5), 150 mM NaCl, 0,1 mg/mL BSA, 0,01% (v/v) Brij, 0,5% (v/v) DMSO și 10 nM ligand marcat la
- 10 următoarele concentrații pentru fiecare izoformă BRD4: 2 nM BRD4-1 și 0,5 nM BRD4-2. După un timp de reacție de analiză de 60 minute la 25°C, legarea s-a măsurat cu 2 nM anticorp anti-His marcat Eu-criptat. Semnalul TR-FRET a fost detectat pe un spectrofotometru pt. citirea plășetelor Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; 100μs întârziere și 200μs fereastră de citire). Datele au fost normalizate pe baza unui martor pozitiv (2 μM
- 15 I-BET) și a unui martor negativ (DMSO) și valorile IC₅₀ s-au calculat din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație cu patru parametri. Toate valorile IC₅₀ reprezintă valori medii geometrice de un minim de patru determinări. Valorile IC₅₀ s-au transformat în valori K_i (constanta de disociere pentru complexul BRD4-inhibitor) utilizând ecuația Cheng și Prusoff pentru un mod inhibitor competitiv de acțiune. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate.
- 20

Analiza proliferării MT-4: Astfel cum este descris mai sus.

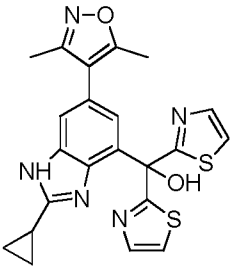
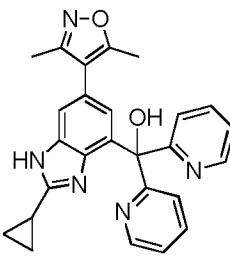
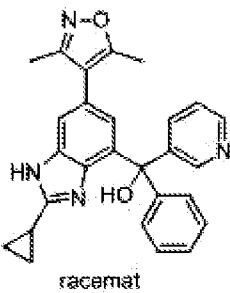
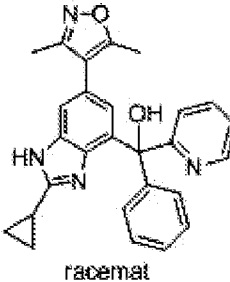
- Analize ale viabilității MM.1S și down-reglării c-Myc: O analiză imunoenzimatică cu fază solidă utilizând tehnologia Meso Scale Diagnostics (MSD) a fost utilizată pentru a detecta nivelele de c-Myc produsă în celule MM.1S (ATCC). Celulele MM.1S au fost cultivate în medii RPMI-1640 (Corning), suplimentate cu 10% FBS (Hyclone), 1% penicilină-streptomicină (Cellgro), 2-mercaptoetanol (Gibco) și însemănțate pe plășete de fixare filtrante tratate cu cultură de țesut cu 384 de godeuri (Millipore) la o densitate de 40K celule/godeu conținând titrări ale inhibitorilor micromoleculari sau DMSO (0,4%) într-un volum de 100 μL de medii. După un timp de incubare de 24 de ore, celulele au fost lizate (1 X tampon de liză (Thermo) suplimentat cu cocktail de inhibitor al proteazei și fosfatazei (Thermo)) și plășetele centrifugate (1000 rpm, 1 min) pentru a
- 25 capta c-Myc pe plășete MSD acoperite cu un anticorp c-Myc monoclonal (Origene). Godeurile analitice au fost spălate (soluție tampon de spălare 3X Invitrogen) și sondate cu un anticorp c-Myc policlonal (Abcam) și soluție de anticorp de detecție MSD pentru a detecta nivelele de c-Myc pe platforma MSD. Captarea c-Myc a fost raportată în pg/mL pe baza unei curbe standard utilizând
- 30 proteină c-Myc recombinantă (Prosci). Valorile EC₅₀ au fost calculate din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație cu patru parametri. Toate valorile EC₅₀ reprezintă valori medii geometrice de un minim de patru determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate.
- 35

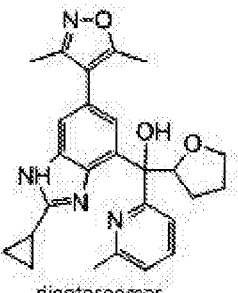
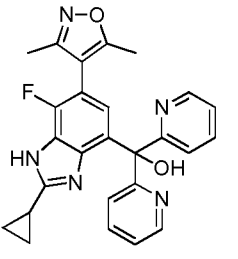
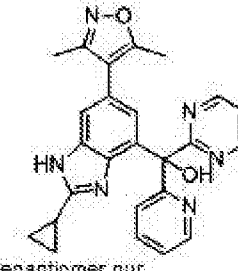
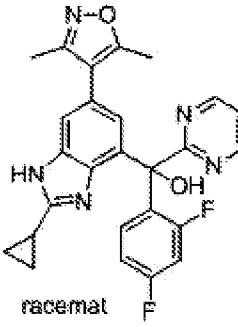
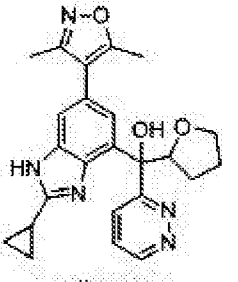
- Pentru viabilitatea celulară în linia celulară MM.1S, celulele au fost însemănțate pe plășete tratate cu cultură de țesut cu 384 de godeuri (Greiner) la o densitate de 60K celule/godeu conținând titrări ale inhibitorilor micromoleculari sau DMSO (0,2%). După 72 de ore de incubare celulele au fost analizate pentru viabilitatea celulară prin adăugarea Cell Titer Glo (Promega) la plășetele analitice. După 15 minute de incubare la temperatura camerei semnalul de la celulele
- 40

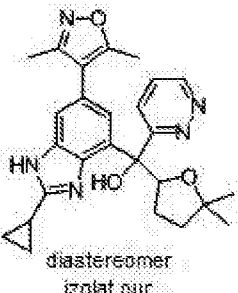
viabile a fost analizat pe un spectrofotometru pt. citirea plășetelor Envision (Perkin Elmer). Valorile EC_{50} au fost calculate din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație cu patru parametri. Toate valorile EC_{50} reprezintă valori medii geometrice de un minim de patru determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate.

5 Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

Comp. nr.	Structura	KI ligandului BRD4-1 (IC_{50} , nM)	KI ligandului BRD4-2 (IC_{50} , nM)	Analiza M T4 (EC_{50} , nM)	c-Myc (EC_{50} , nM)	Viabilitatea celulelor MM,1S (EC_{50} , nM)
1020-103		4,0	12,4	10,0	37,3	72,8
1020-104		7,2	11,7	12,6	51,5	55,5
1020-112	 racemat	10,4	13,5	18,2	56,7	145,3
1020-113	 racemat	10,7	12,8	19,9	63,1	168,8

1020-114	 diastereomer izolat pur	3,8	2,7	2,5	4,8	21,2
1020-224	 	10,8	20,2	20,5	103,6	84,0
1020-239	 enantiomer pur compus din a doua eluție	5,9	6,0	14,0	33,1	47,5
1020-257	 racemat	4,7	5,6	14,2	55,7	28,4
1020-289	 enantiomer pur	2,0	2,0	4,2	5,7	17,8

1020-298	 diastereomer izolat pur	5,4	3,6	5,6	15,3	16,9
----------	---	-----	-----	-----	------	------

Exemplul 337

Compusul 1020-1018 a redus viabilitatea a 17 linii celulare cu Limfom cu Celule B Mari Dufuz (LDCBM), trei linii celulare cu Mielom Multiplu (MM) și două linii celulare cu Limfom Folicular (LF) astfel cum este prezentat în Tabelul 3. Valorile EC_{50} în toate liniile celulare au variat de la 9 până la 2,300 nM cu o medie de 53 nM.

Analiza viabilității celulare CellTiter-Glo: Toate procedurile s-au efectuat la Gilead Sciences, Inc. în Seattle, WA și Branford, CT. Compusul 1020-1018 s-a dizolvat în DMSO pentru a prepara o soluție-mamă 10mM apoi diluate în serie de trei ori în DMSO într-un format de planșetă cu 96 godeuri pentru a obține o limită a dozei finale de 10 μ M până la 0,17 nM în 0,1% DMSO în mediul de testare. Celulele s-au însemănat pe planșete la 10,000-30,000 celule per godeu în planșete duplicate sau triplicate și s-au incubat la 37°C cu 5% CO_2 timp de patru zile în RPMI suplimentat cu 10-20% FBS și 100 U/L penicilină-streptomicină. Viabilitatea celulelor s-a evaluat utilizând CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) urmând protocolul producătorului. Valorile EC_{50} s-au determinat utilizând un model de înclinație variabilă cu patru parametri (GraphPad Prism 6). Toate valorile EC_{50} reprezintă valorile medii ale trei până la cinci determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3

Linia celulară	Boala	Inhibarea viabilității, EC_{50} (nM)
DB	LDCBM	153
SU-DHL-2	LDCBM	11
SU-DHL-4	LDCBM	351
SU-DHL-5	LDCBM	67
SU-DHL-6	LDCBM	29
SU-DHL-8	LDCBM	18
SU-DHL-10	LDCBM	31
HT	DLCBM	147
Karpas 422	LDCBM	9
OCI-LY3	LDCBM	162
OCI-LY4	LDCBM	135

OCI-LY7	LDCBM	2300
OCI-LY10	LDCBM	410
OCI-LY19	LDCBM	29
Pfeiffer	LDCBM	16
Toledo	LDCBM	59
U-2932	LDCBM	56
KMS-11	MM	13
NCI-H929	MM	7
OPM-2	MM	20
RPMI-8226	MM	70
WSU-FSCCL	LF	19
WSU-NHL	LF	34

Exemplul 338

Compusul 1020-1018 a inhibat viabilitatea a 240 linii celulare canceroase în panoul cu 240 de linii celulare oncogenice (Eurofins, Bothell, WA) în 15 tipuri de cancer vaste diferite (Fig. 1). Valorile IC₅₀ relative în toate liniile celulare au fost de la 0,012 până la >10 µM cu o valoare mediană de 0,22 µM și o valoare medie de 0,575 µM.

Panoul Onco240 Ricerca: Toate procedurile s-au efectuat la Eurofins PanLabs, Bothell, WA. Celulele s-au însămânțat pe planșete cu 384 de godeuri la o densitate celulară unică în mediu standard, în exemplar dublu. Compușii de testare s-au adăugat cu 24 de ore mai târziu, iar planșeta la momentul de timp inițial s-a fixat, s-a colorat și s-a analizat pentru dublarea calculelor. Compusul s-a diluat în DMSO începând de la 10 µM și apoi s-a diluat în serie în DMSO de 3,16 ori pentru a completa curbele de concentrație. Compușii s-au adăugat direct din aceste diluții la planșetele cultivate cu celule utilizând transferul bazat pe energie acustică Echo 550. Compusul de control Staurosporina s-a inclus pe fiecare planșetă analitică. Planșetele cu compusul de testare s-au incubat timp de 72 de ore. Valorile IC₅₀ relative ale numărului de celule s-au calculat ca concentrația de pe curba dozei unde inhibarea creșterii de 50% este atinsă în raport cu controlul DMSO (creștere de 100%). Valorile IC₅₀ relative ale numărului de celule sunt prezentate în Fig. 1. Medianele pentru fiecare tip de cancer sunt indicate prin linii orizontale.

Exemplul 339

Compusul 1020-1018 a inhibat expresia proteinei c-MYC în 17 linii celulare cu Limfom cu Celule B Mari Difuz (LCBMD), patru linii celulare cu Mielom Multiplu (MM) și două linii celulare cu Limfom Folicular (LF) (Tabelul 4). Valorile EC₅₀ pentru toate liniile celulare au fost de la 19 până la 853 nM cu o medie de 103 nM și procentul maxim al inhibării c-mYC a fost de la 31 până la 108%.

Analiza proteinei c-MYC: Toate procedurile s-au efectuate la Gilead Sciences, Inc. în Branford, CT. Nivelele proteinei celulare c-MYC s-au măsurat cu ajutorul unei analize MezoScale (Rockville, MD). Celulele s-au însămânțat într-o planșetă cu 96 de godeuri la 2,5 x 10⁵ celule per godeu în 270 µl de medii de creștere adecvate pentru linia celulară. OCI-Ly3, OCI-Ly4 și OCI-Ly7 au fost crescute în Iscove + 20% FBS, OCI-Ly10 a fost crescută în RPMI + 20% FBS, OCI-Ly19 a fost crescută în αfMEM + 20% FBS, și toate celelalte linii celulare au fost crescute în RPMI + 10% FBS. La fiecare godeu s-a adăugat 30 µl de 10X compus

- în mediu fără ser și celulele s-au incubat la 37°C în 5% CO₂ timp de 4 ore. Concentrațiile finale ale compusului din diluții seriale de 3 ori au variat de la 10 până la 0,0005 μM cu o concentrație a DMSO finală de 0,1% (v/v). Planșetele analitice s-au centrifugat la
- 5 300 x g, la temperatura camerei, timp de 5 minute și peletele de celule s-au spălat o dată cu DPBS și s-au centrifugat la 300 x g. Pelete drenate s-au centrifugat pentru un timp scurt, pentru a le slăbi și s-au lizat în 30 μl de tampon 1X RIPA (Cell Signaling Technology, Danvers MA) conținând inhibitori ai proteazei (Roche, Palo Alto CA) și fosfatazei (Sigma, Saint Louis MO; Santa Cruz Technologies, Dallas TX). Planșetele analitice s-au incubat pe gheață timp de 10 minute, și fie s-au
- 10 utilizat direct sau s-au congelat la -80°C pentru utilizare într-o analiză MezoScale.
- Planșetele standard analitice mezoscalare cu 96 godeuri s-au acoperit cu anticorp anti-c-MYC murin la 1 μg/mL (Origene, Rockville MD) peste noapte la 4°C, s-au spălat de 3 ori în tampon de spălare (TBS-Tween 0,05%, v/v) și s-au blocat în 3% Blocator A (m/v; MezoScale) în PBS. Lizatul probei s-a adăugat la 30 μl per godeu și s-a incubat 1 oră cu oscilație la
- 15 temperatura camerei. O curbă a diluției în serie de 3 ori standard de 9 puncte a proteinei recombinante purificate c-MYC (ProSci, Poway CA) pornind de la 60 ng/mL diluată în lizat PBMC a fost inclusă pe fiecare planșetă analitică. Lizatele din celule B umane nestimulate (AIICells Ltd, Alameda CA; 2,5 x 10⁵ celule/godeu) ca un control negativ și celule B umane stimulate cu 20 μg/mL de anti-CD40 (R & D Systems) și 40 μg/mL de anti-IgG/anti-IgM (Jackson ImmunoResearch, West Grove AP) ca un control pozitiv s-au inclus pe fiecare planșetă analitică.
- 20 Planșetele analitice s-au spălat de 3 ori în tampon de spălare, anticorp anti-c-MYC de iepure secundar (Abcam, Cambridge MA) s-a adăugat la 0,1 μg/mL în tampon pentru analiză (1% Blocator A (m/v) în PBS/0,05% Tween, MezoScale), planșetele s-au incubat timp de 1 oră și s-au spălat de 3 ori în tampon de spălare (Wash Buffer). Anticorp anti-iepure Sulfo-TAG de detecție (MezoScale) s-a adăugat la 0,5 μg/mL în tampon pentru analiză și s-a incubat timp de 1 oră,
- 25 planșetele s-au spălat de 3 ori în tampon de spălare (Wash Buffer) și tampon de citire (Read Buffer) (MezoScale) s-a adăugat timp de 5 minute. Semnalul a fost detectat imediat pe un Meso Scale Sector 2,400 Imager (MezoScale). Semnalul probei s-a normalizat la semnalul c-MYC în celule tratate cu DMSO (100% c-MYC) și celule B nestimulate (0% c-MYC). Concentrația proteinei c-MYC a fost interpolată din curba standard. Valorile EC₅₀ s-au calculat din ajustarea curbelor doză-răspuns la o ecuație de ajustare logistică cu patru parametri. Toate valorile EC₅₀ reprezintă valorile medii ale două-patru determinări. Aceste analize au produs în general rezultate în cadrul ajustării de 3 ori a mediei prezentate. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.
- 30

Tabelul 4

Linia celulară	Boala	Inhibarea c-MYC cu Compusul 1020-18, EC ₅₀ (nM)	% maxim al inhibării c- MYC cu Compusul 1020-18
DB	LDCBM	122	73
SU-DHL-2	LDCBM	20	99
SU-DHL-4	LDCBM	93	86
SU-DHL-5	LDCBM	82	40
SU-DHL-6	LDCBM	46	70
SU-DHL-8	LDCBM	150	48
SU-DHL-10	LDCBM	33	90
HT	LDCBM	84	108
Karpas 422	LDCBM	369	49

OCI-LY3	LDCBM	78	84
OCI-LY4	LDCBM	177	82
OCI-LY7	LDCBM	853	31
OCI-LY10	LDCBM	662	44
OCI-LY19	LDCBM	103	59
Pfeiffer	LDCBM	124	68
Toledo	LDCBM	182	46
U-2932	LDCBM	330	35
KMS-11	MM	74	99
MM.1S	MM	53	106
NCI-H929	MM	62	41
OPM-2	MM	19	92
WSU-FSCCL	LF	143	66
WSU-NHL	LF	166	55

Exemplul 340

Compusul 1020-1018 a inhibat semnificativ creșterea tumorii în modele de xenogrefă MM.1S (Fig. 2) și DHL-10 (Fig. 3).

5 Model de xenogrefă MM.1S:

Toate procedurile s-au efectuat la Molecular Imaging, Inc. (Ann Arbor, MI). Șoareci masculi Charles River SCID de culoare bej (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl), la vârsta de 7-8 săptămâni s-au utilizat în acest experiment. Celulele MM.1S-luc au fost obținute de la DFCI. Celulele au fost crescute în medii RPMI 1640 suplimentate cu 10% FBS și 1% PSG. Animalelor de laborator li s-au implantat subcutanat în Ziua 0 200 μ L de celule MM.1S-luc (5×10^6 celule/șoarece) utilizând un ac de calibru 27. Încărcătura tumorală estimată medie pentru toate grupurile în Ziua 10 a fost de 167 mg și toate grupurile au fost sincronizate (interval de medii de grupă, 158 mg-175 mg). Grupuri de 12 animale au primit o doză de PO de două ori pe zi (vezi Tabelul 5) în funcție de greutatea corporală individuală în ziua de tratament (0,1 mL/20g) începând cu Ziua 11. Toate animalele au fost supravegheate pentru semnele clinice cel puțin zilnic. Animalele cu tumori mai mari de 2 g sau cu tumori ulcerate și zemuinde mai mult de 48 de ore au fost eutanasiate, la fel ca cele depistate în distress evident sau într-o stare muribundă.

Vehiculul și soluțiile de compus au fost furnizate de Gilead Sciences, Inc. și preparate săptămânal. Vehiculul conținând Solutol HS-15, EtOH, PEG400 și apă (HCL ajustat) [10/10/40/40 v/v] s-a depozitat la 4°C. Compusul 1020-1018, la concentrații de 8 mg/mL, 4 mg/mL și 2 mg/mL în vehicul s-a depozitat la 4°C. pH-ul soluțiilor a variat de la 7,3-7,8 pentru vehicul și 3,25-4,54 pentru Compusul 1020-1018.

Greutățile corporale și măsurătorile tumorilor au fost înregistrate de trei ori pe săptămână. Încărcătura tumorală (mg) a fost estimată din măsurătorile realizate cu caliper prin Formula pentru volumul unui elipsoid alungit presupunând densitatea unică ca: Încărcătura tumorală (mg) = $(L \times W^2)/2$, unde L și W sunt respectiv lungimea tumorii ortogonală și măsurătorile lățimii (mm). Greutățile tumorale pe zi între grupuri au fost analizate prin aplicarea unei analize de varianță bilaterale (ANOVA) și valorile P pentru fiecare grup de tratament au fost extrem de semnificative

în comparație cu vehiculul (***) <0,0001) în ultima zi de administrare a dozei. Rezultatele încărcăturii tumorale ca medii $\pm$ SEM per grup sunt prezentate în Fig. 2.

Tabelul 5

Grupul #	Tratamentul	Doza (mg/kg/inj)	Schema de administrare
1	Vehicul de control	0,1 mL/20g	b.i.d.
2	Compus 1020-18	40	b.i.d.
3	Compus 1020-18	20	b.i.d.
4	Compus 1020-18	10	b.i.d.

5 Model de xenogrefă DHL-10:

Toate procedurile s-au efectuat la Facilitatea Omeros Animal (Seattle, WA). În acest studiu s-au utilizat femele de șoareci de culoare bej SCID (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/CRL) de la River Charles. Animalele au avut vârsta de 6-7 săptămâni în Ziua 1 a experimentului (ziua inoculării celulelor tumorale). Celulele SU-DHL-10 au fost obținute de la ATCC și crescute în medii RPMI 1640 suplimentate cu 10% FBS. Celulele au fost crescute și resuspendate utilizând medii fără ser și 50% de Matrigel® pentru a genera o concentrație de 25×10^6 celule/mL în 0,2 mL. Animalelor de testat li s-au implantat subcutanat în axila dreaptă (chiar sub braț) în Ziua 1 0,2 mL (5×10^6 celule/șoarece) utilizând un ac de calibru 27. Toate animalele au fost supravegheate pentru semnele clinice cel puțin zilnic. Greutățile corporale și volumului tumorii au fost monitorizate cu un sistem de scanare cu laser, Bioptron Tumorimager (Bioptron) și au fost înregistrate de două ori pe săptămână. Semnele clinice au fost monitorizate zilnic în timpul fazei de dozare a studiului. Toate animalele au fost sacrificate prin expunerea la dioxid de carbon la momente de timp desemnate.

Ziua inoculării celulelor tumorale a fost marcată ca Ziua 1 cu tratamentul începând din Ziua 29. Volumul mediu tumoral pentru toate animalele experimentale în Ziua 29 a fost de $246,3 \text{ mm}^3$ și toate grupurile din experiment au fost sincronizate (interval de medii de grup, $244,5\text{-}248,9 \text{ mm}^3$). Toți șoarecii au cântărit de la 16,9 până la 23,1 grame în Ziua 29.

Vehiculul a conținut Solutol HS-15/EtOH/PEG400/pH 2,5 apă [10/10/40/40 v/v]. Compusul 1020-1018 a fost formulat ca soluții la concentrații de 4 mg/mL, 2 mg/mL, 0,6 mg/mL și 0,2 mg/mL în vehicul. Vehiculul și compusul preformat în vehicul au fost depozitați la 4°C și obținuți săptămânal.

Șoarecilor din Grupurile 1, 2, 3, 5 și 6 li s-au administrat oral de două ori pe zi o doză de vehicul, Compus 1020-1018 la 20 mg/kg, 10 mg/kg, 3 mg/kg și 1 mg/kg, respectiv. Șoarecilor din Grupul 4 li s-au administrat oral o dată pe zi o doză de Compus 1020-1018 la 10 mg/kg (Tabelul 6). Tuturor șoarecilor li s-au administrat doza în funcție de greutate corporală individuală în ziua de tratament (5 mL/kg). După 21 de zile de tratament, 5 șoareci din toate grupurile au fost eutanasiați prin expunerea la dioxid de carbon între 2 ore și 12 ore post-ultima doză administrată.

Greutățile tumorale inter-grupuri zilnice au fost analizate prin aplicarea unei analize de varianță bilaterale (ANOVA) și valorile P în ultima zi de administrare a dozei pentru 20 mg/kg b.i.d. și 10 mg/kg b.i.d. și 10 mg/kg q.d. și grupurile de tratament au fost semnificative comparativ cu vehiculul (** <0,005). Grupurile care au primit 3 mg/kg b.i.d. și 1 mg/kg b.i.d. nu au fost semnificativ diferite față de grupul care a primit vehicul în ultima zi de administrare. Rezultatele încărcăturii tumorale ca medii $\pm$ SEM per grup sunt prezentate în Fig. 3.

Tabelul 6

Groupul #	Tratamentul	Doza (mg/kg/inj)	Schema de administrare
1	Vehicul de control	0,1 mL/20g	b.i.d.
2	Compus 1020-18	20	b.i.d.
3	Compus 1020-18	10	b.i.d.
4	Compus 1020-18	10	q.d.
5	Compus 1020-18	3	b.i.d.
6	Compus 1020-18	1	b.i.d.

Exemplul 341

5 Celule MM.1S conțin o inserție IgH la punctul de rupere a der3t (3:8), care hiperactivează transcripția MYC. S-a demonstrat anterior că BRD4 se leagă la acest superenhancer IgH și la promotorul MYC în celulele MM.1S (Delmore et al., BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-Myc, Cell (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.08.017). Legarea BRD4 la superenhancerul IgH a fost de >420 ori față de locusul Utr12 de control și a fost inhibată de Compusul 1020-1018, astfel cum s-a determinat prin inhibarea receptivă la doză a legării BRD4 prin imunoprecipitarea cromatinei urmată de PCR (ChIP-PCR) prezentată în Fig. 4. Rezultatele din Fig. 4 sunt prezentate ca medie a dublicatelor $\pm$ SEM ca evenimente de legare per 1000 celule. Concentrațiile Compusului 1020-1018 au variat de la 1,0 μ M până la 0,0015 nM și punctele 0 au fost tratate cu DMSO singur. Prin contrast, BRD4 s-a legat slab numai la promotorul genei MYC (MYC-+966), și deloc la o regiune noncontrol a genei MYC (MYC-NR1), sau la un locus de control într-un deșert de gene pe cromozomul 12 (Utr12).

15 Analiza-ChIP-PCR: Celulele MM.1S (1×10^7 celule per doză) au fost tratate în două exemplare cu Compusul 1020-1018 într-o serie de diluții seriale de trei ori variind de la 1111 nM până la 1,5 nM timp de 4 ore într-o concentrație finală de 0,1% DMSO. Celulele s-au fixat cu 1/10 volum de soluție de formaldehidă proaspăt preparată (concentrație finală de 11% v/v formaldehidă, NaCl 0,1 M, 1 mM EDTA, pH 8 în 50 mM tampon HEPES) adăugată nemijlocit la mediul existent în fiecare balon de celule și agitată timp de 15 minute la temperatura camerei. Fixarea a fost stopată prin adăugarea unui volum 1/20 de soluție de glicină (concentrație finală de 0,125 M glicină, M.U. 75) la mediile existente și celulele s-au incubat la temperatura camerei timp de 5 minute. Celulele s-au centrifugat la 800 x g într-o centrifugă frigorifică timp de 10 minute în 50 mL de tuburi conice și peletele s-au re-suspendat în 10 mL de PBS-Igepal răcit (0,5% Nonidet P-40 în PBS). Celulele s-au centrifugat din nou la 800 x g timp de 10 minute și peletele s-au resuspendat în 10 mL de PBS-Igepal răcit cu 1 mM de PMSF. Celulele s-au centrifugat pentru a treia oară la 800 x g timp de 10 minute și peletele s-au înghețat pe gheață uscată, s-au depozitat la -80°C și expedit la Active Motif (Carlsbad, CA) pentru analiza ChIP-PCR.

30 Cromatina s-a izolat prin adăugarea tamponului de liză, urmată de dezintegrarea cu un omogenizator Dounce. Lizatele s-au dezintegrat cu ultrasunet și ADN-ul fragmentat la o lungime medie de 300-500 de pb. ADN-ul genomic (Input) s-a obținut prin tratarea alicvotelor de cromatină cu RN-ază, proteinază K și încălzit pentru de-crosslinking, urmat de precipitarea cu etanol. Peletele s-au resuspendat și ADN-ul rezultat s-a cuantificat pe un spectrofotometru NanoDrop. Extrapolarea la volumul inițial al cromatinei a permis cuantificarea randamentului total al cromatinei. O alicvotă de cromatină (30 μ g) s-a precurățat cu granule de agaroză încărcate cu

- proteină A (Invitrogen). Regiunile ADN-ului genomic s-au izolat utilizând un anticorp anti-BRD4 (Bethyl Laboratories, A301-985A100, 4 µg per IP). După incubare la 4°C peste noapte, granulele de agaroză încărcate cu proteină A s-au utilizat pentru a izola complexii imune. Complexii s-au spălat, s-au eluat din granulele cu tampon SDS și s-au supus la tratamentul RN-azei și proteinazei K. Crosslink-urile s-au inversat prin incubare peste noapte la 65°C, iar ChIP ADN-ul s-a purificat prin extracție cu fenol-cloroform și precipitare cu etanol. Reacțiile cantitative PCR (QPCR) s-au efectuat în exemplare triplicate pe anumite regiuni genomice prezentate în Tabelul 7, utilizând SIBR Green Supermix (Bio-Rad). Semnalele rezultate s-au normalizat pentru eficiența primerilor prin efectuarea de QPCR pentru fiecare pereche de primeri utilizând ADN de intrare. Raportul de eficiență a primerilor s-a determinat cu controale interne de Active Motif. Datele s-au normalizat la evenimentele de legare per 1000 celule cu următoarea formulă:
- (Valoarea qPCR medie x (volumul resuspensiei/5) x (1000/echivalenți ai celulelor în ChIP))/raportul eficienței primerilor = evenimente de legare per 1000 celule

Tabelul 7

Locusul genomic	Setul de primeri ¹	Localizarea cromozomică
Untr12	Vă rugăm să consultați setul de primeri 1 de control negativ uman al Active Motif, numărul catalogului 71001	Deșertul de gene pe cromozomul 12
MYC_+966	CGGACATTCCTGCTTTATTG GCGATATGCGGTCCCTACTC	chr8:128,749,029-128,749,395
MYC_NR1	GCAGCTAGATCGTTGGGAAG GCTGGTGATTTTCAGTGCAGA	chr8:127,714,271-127,788,621
IGH_E2	TGGGGTACAAGAGGCTTCAG CAGTACAGGAGTGGGGACAG	chr14:106,047,824-106,049,452

15

Exemplul 342

- Inhibarea creșterii meningiomului: șaisprezece șoareci nuzi cu vârsta de 8 până la 10 săptămâni se utilizează pentru inocularea tumorii subarahnoidiene cu celule IOMM-Lee. Animalele se anesteziază i.p. (Rompun/Cetamină) și se stabilizează într-un cadru pentru susținerea capului stereotactic. Două găuri se forează 2 mm anterior bregmei și 1,5 mm în stânga și în dreapta de la sutura sagitală, suficient de adânci pentru a penetra osul și meningele subiacente cu modificarea minimă a neocortexului. Aproximativ $2,5 \times 10^5$ celule în 5 mL de PBS sunt injectate încet (1 minut) per gaură la o adâncime de 1 mm cu o seringă Hamilton. După 2 zile, 8 șoareci primesc o doză zilnică de un compus cu Formula (I), de exemplu compusul 1020-1018, la 20 mg/kg i.p., iar ceilalți 8 rămași primesc doar diluant PBS (grupul de control). Creșterea meningiomului se monitorizează prin tomografia rezonantă magnetică la 2 zile și 9 zile după inoculare.

- În timp ce descrierea de mai sus descrie exemple de realizare și aspecte specifice, specialiștii cu pregătire obișnuită în domeniu vor aprecia că diferite modificări și variante alternative pot fi dezvoltate. Prin urmare, exemplele de realizare și aspectele particulare descrise mai sus sunt menite să fie numai ilustrative, și nu să limiteze scopul invenției, care urmează a fi asigurat de către revendicările anexate, precum și orice și toți echivalenții acestora.

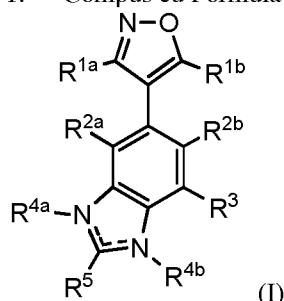
¹ Seturile de primeri pentru MYC+966, MYC-NR1 and IGH-E2 au fost identice cu seturile de primeri din Delmore, et al. Cell, 2011.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Wu, S.I. & Chiang, C. M., J. Biol. Chem., 282: 13141-13145, 2007
2. Filippakopoulos, P., et al., Cell, 149: 214-231, 2012
3. Iang, Z., et al., Mol. Cell Biol., 28: 967-976, 2008
4. Urano, E., et al., FEBS Lett., 582: 405-4058, 2008
5. Muller, S., et al., Expert Rev. Mol. Med., 13: e29, 2011
6. Zhou, M., et al., J. Virol., 83: 1036-1044, 2009
7. Chung, C. W., et al., J. Med. Chem., 54: 3827-3838, 2011
8. Delmore, J. E., et al. Cell, 146, 904-17, 2011
9. Loven, J. et al., Cell, 153, 320-34, 2013

(57) Revendicări:

1. Compus cu Formula (I)



în care

R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

R^{2a} și R^{2b} sunt fiecare independent H sau halogen;

R^3 este

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

unul dintre R^{4a} și R^{4b} este selectat din grupul constând din H și alchil C_{1-6} opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , iar celălalt este absent;

R^5 este

$-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$ sau $-S(O)_2NR^aR^b$; sau

selectat din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , haloalchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ;

fiecare R^a și R^b este selectat independent din grupul constând din H, alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre care fiind opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} ; și

fiecare R^{20} este selectat independent din grupul constând din acil, alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , amino, amido, amidino, aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , azido, carbamoil, carboxil, ester carboxilic, ciano, guanidino, halo, haloalchil C_{1-10} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} , heteroarilalchil C_{6-20} , hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, sulfinil, acid sulfonic, sulfonil, tiocianat, tiol și tionă;

în care grupările alchil C_{1-10} , aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroalchil C_{1-10} , heteroaril C_{5-10} și heteroarilalchil C_{6-20} sunt opțional substituite cu de la 1 până la 3 substituenți selectați independent dintre alchil C_{1-6} , aril C_{5-10} , halo, haloalchil C_{1-6} , ciano, hidroxi și alcoxi C_{1-6} ;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

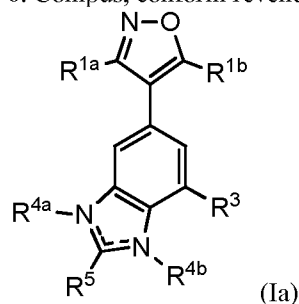
2. Compus, conform revendicării 1, în care R^{1a} și R^{1b} sunt fiecare independent alchil C_{1-6} sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

3. Compus, conform revendicării 1, în care R^3 este alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sau heteroalchil C_{1-10} , fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit cu 1 până la 5 grupări R^{20} , sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

4. Compus, conform revendicării 1, în care R^3 este un aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroaril C_{5-10} sau heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

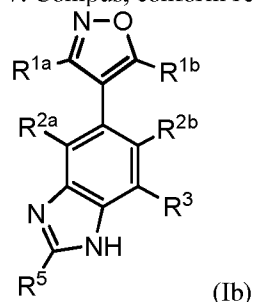
5. Compus, conform revendicării 1, în care R^5 este alchil C_{1-10} .

6. Compus, conform revendicării 1, cu Formula (Ia)



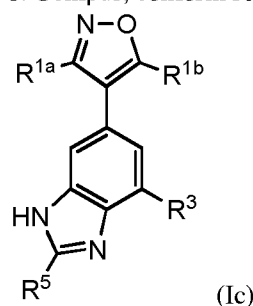
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

7. Compus, conform revendicării 1, cu Formula (Ib)



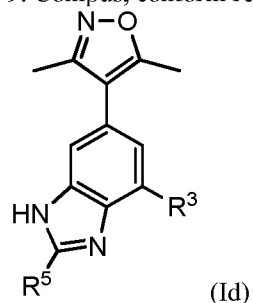
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

8. Compus, conform revendicării 1, cu Formula (Ic)



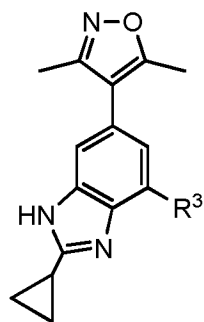
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

9. Compus, conform revendicării 1, cu Formula (Id)



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

10. Compus, conform revendicării 1, cu Formula (Ie)



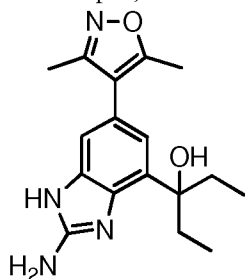
(Ie)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

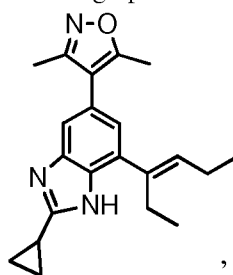
11. Compus, conform revendicării 10, în care R^3 este alchil C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sau heteroalchil C_{1-10} , fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit cu 1 până la 5 grupări R^{20} , sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

12. Compus, conform revendicării 10, în care R^3 este un aril C_{5-10} , arilalchil C_{6-20} , heteroaril C_{5-10} sau heteroarilalchil C_{6-20} , fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit cu de la 1 până la 5 grupări R^{20} , sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

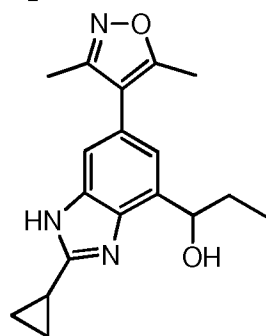
13. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din



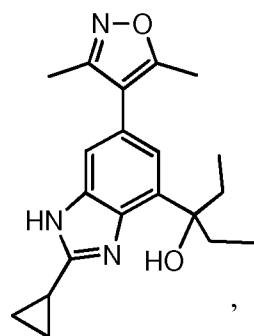
,



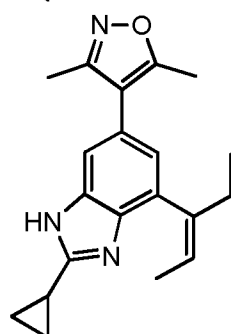
,



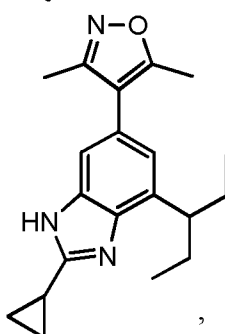
,



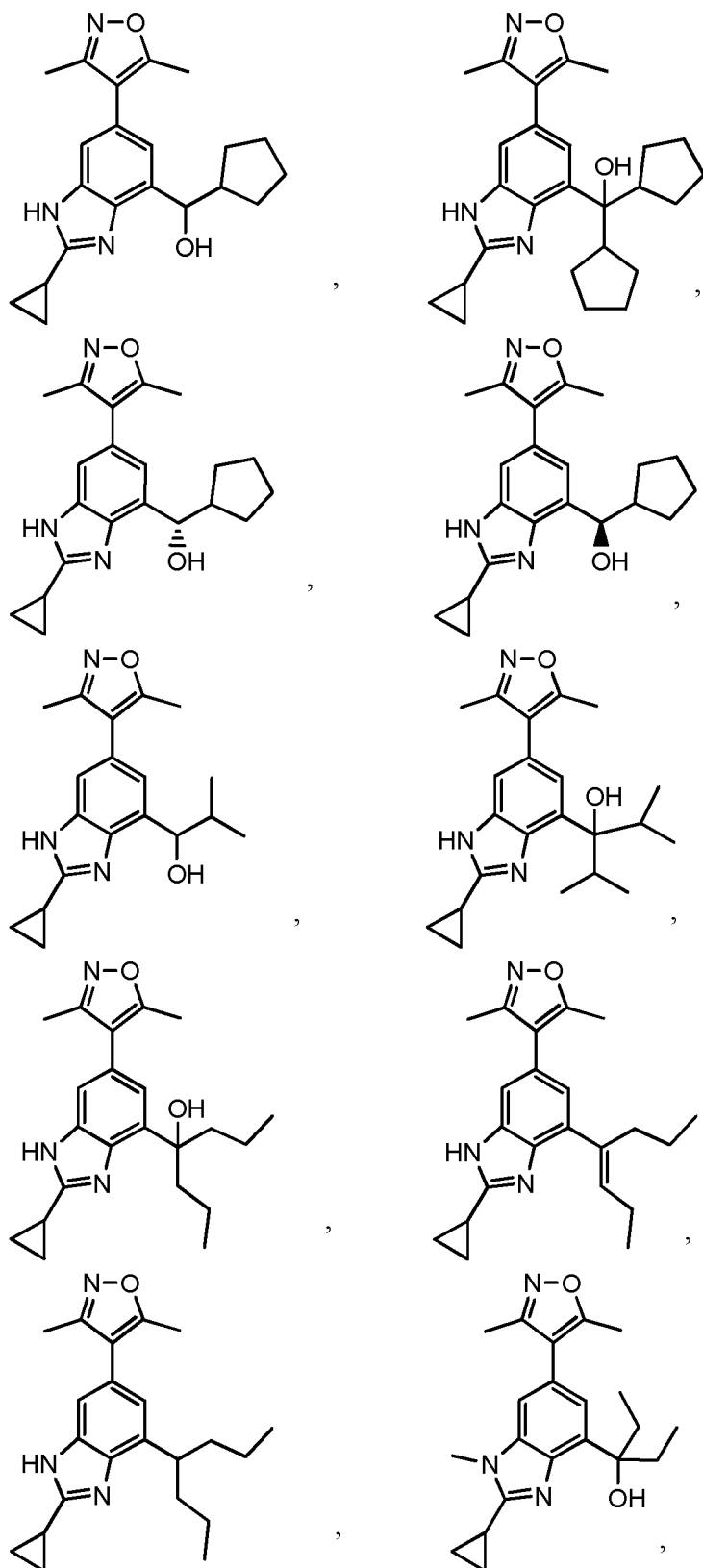
,

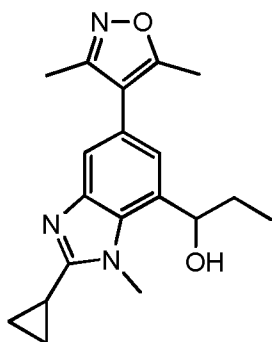


,



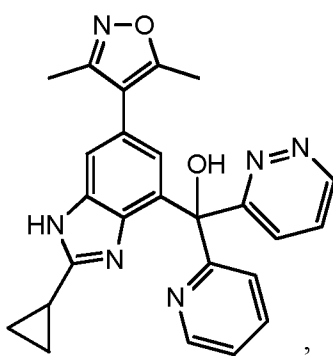
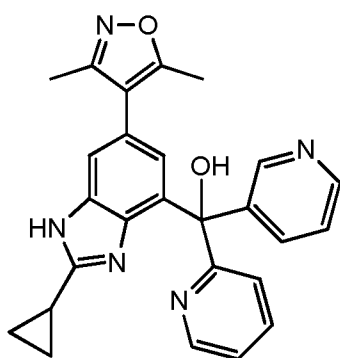
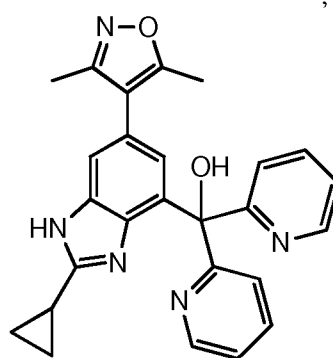
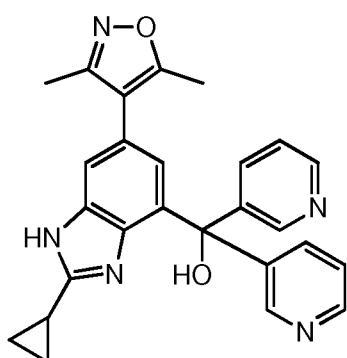
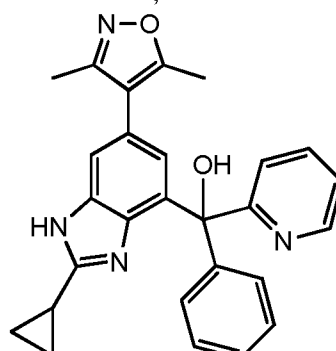
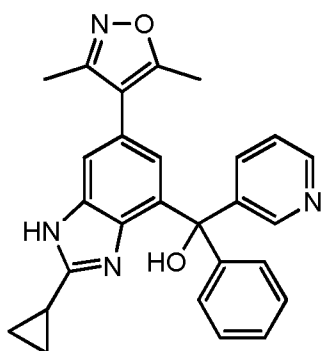
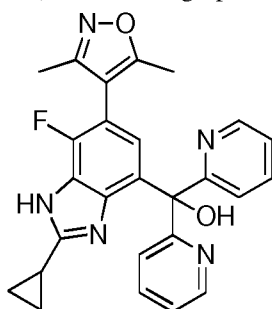
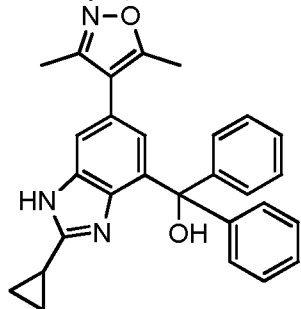
,

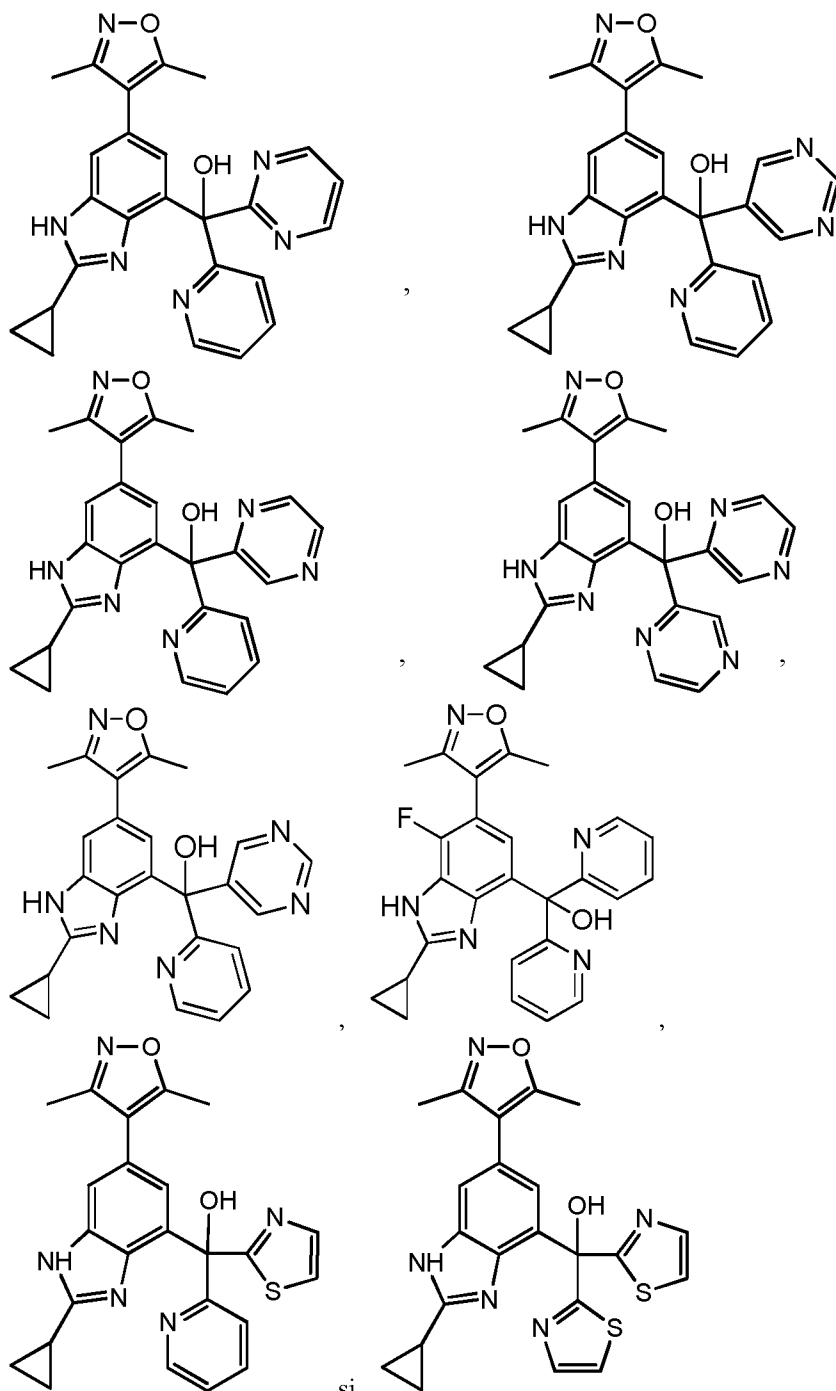




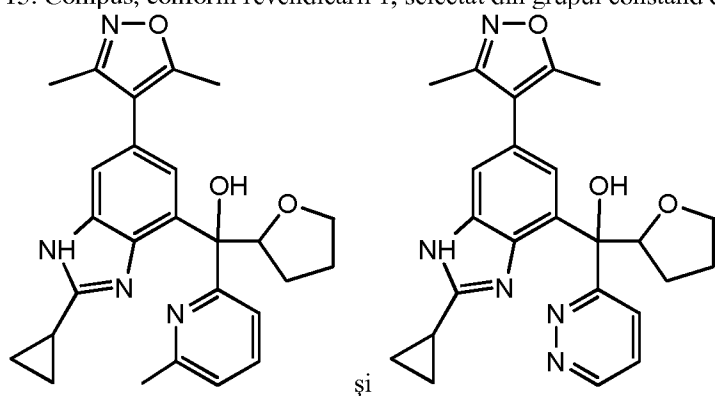
și

14. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din

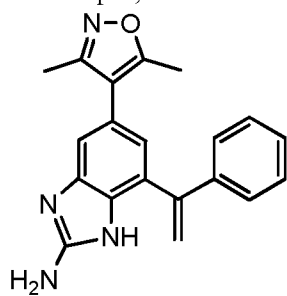




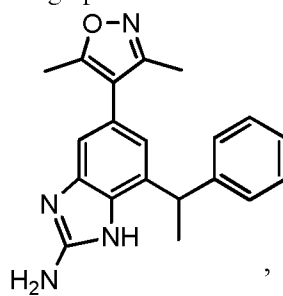
și
15. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din



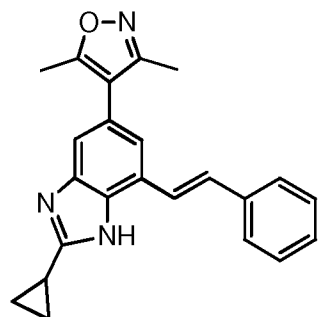
16. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din



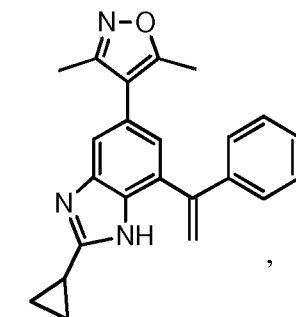
,



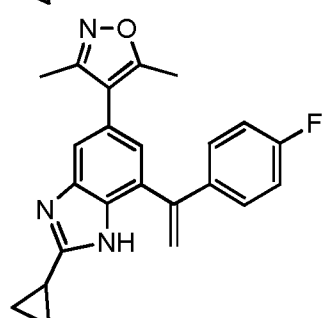
,



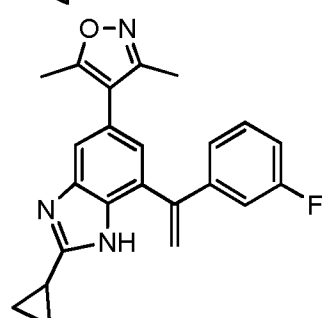
,



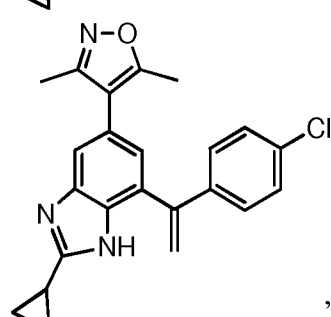
,



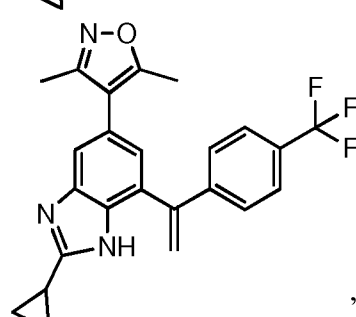
,



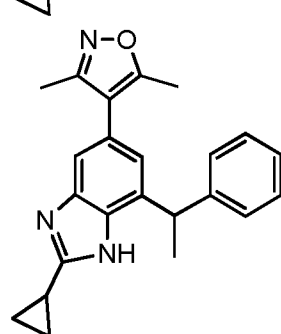
,



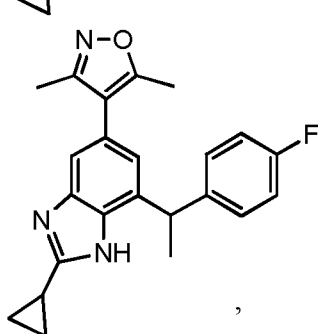
,



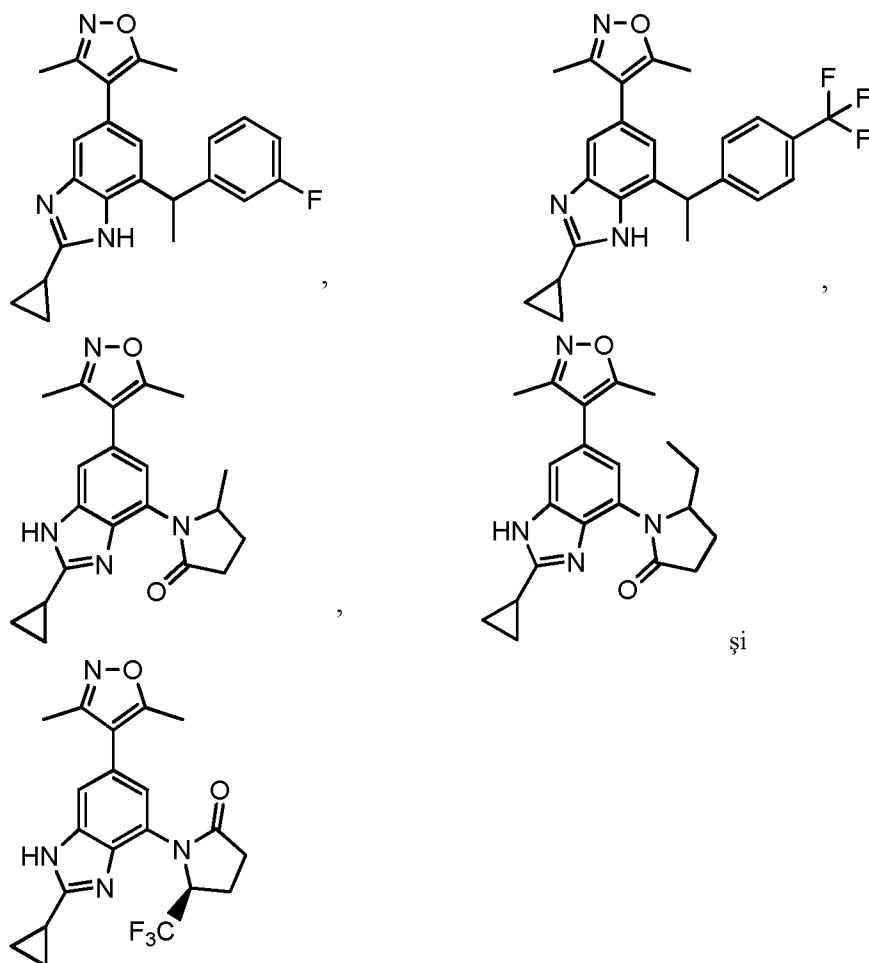
,



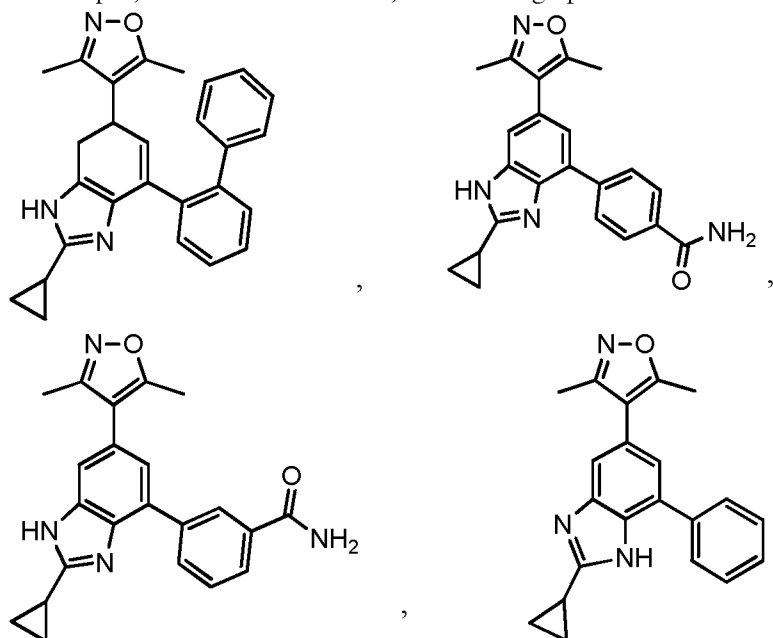
,

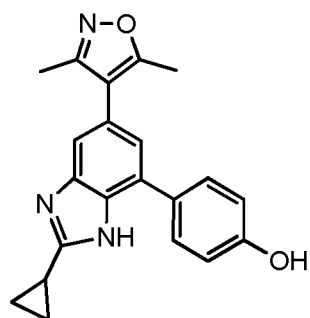


,

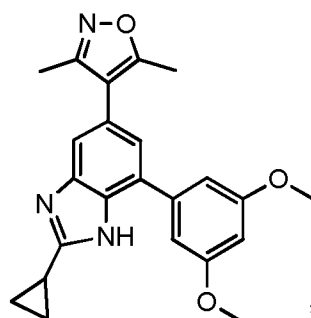


17. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din

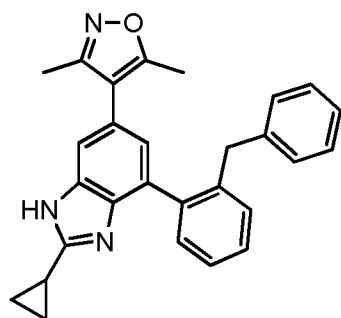




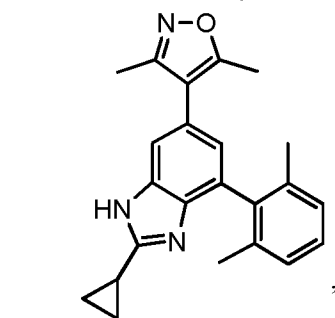
,



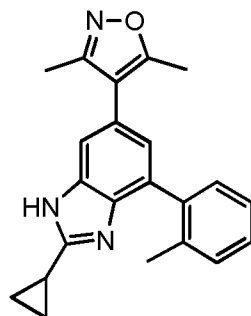
,



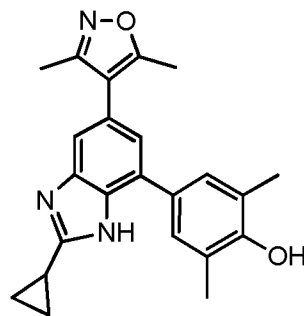
,



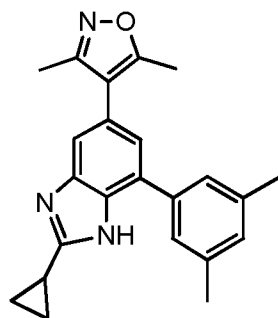
,



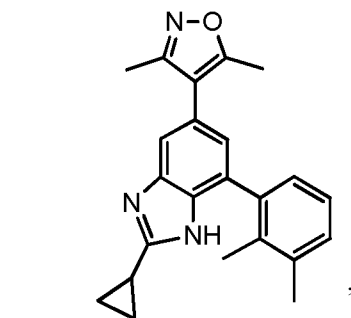
,



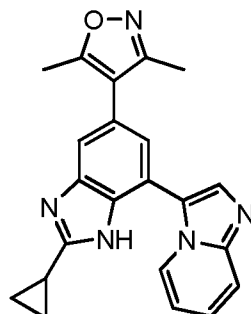
,



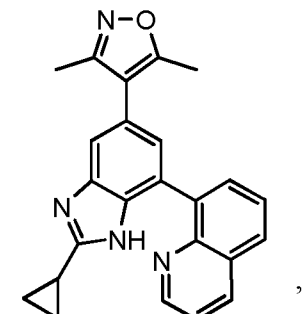
,



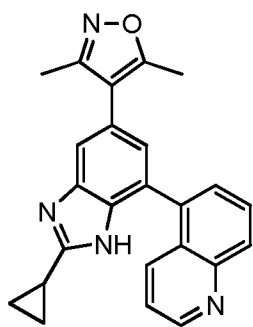
,



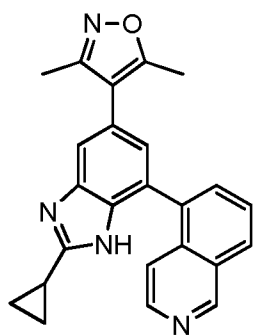
,



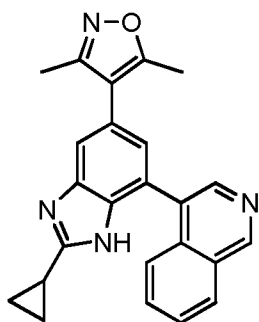
,



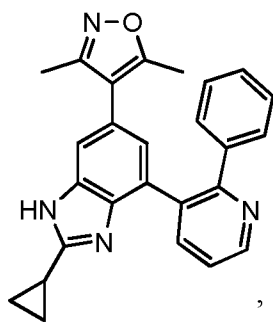
,



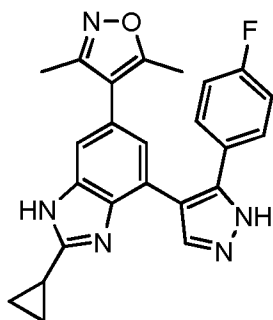
,



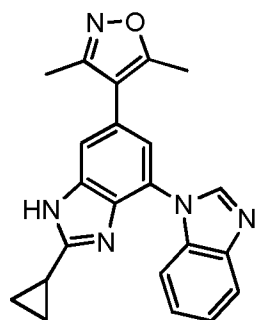
,



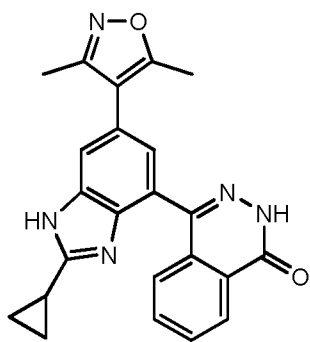
,



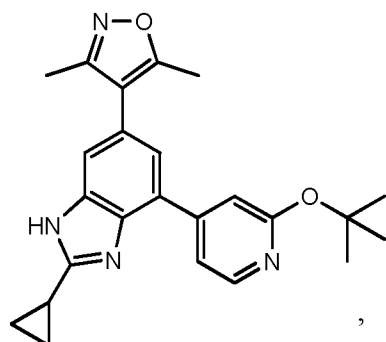
,



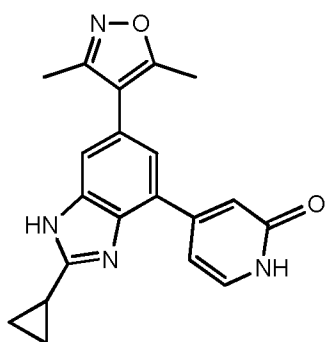
,



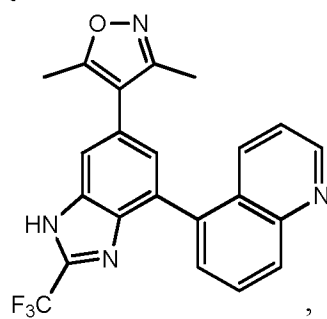
,



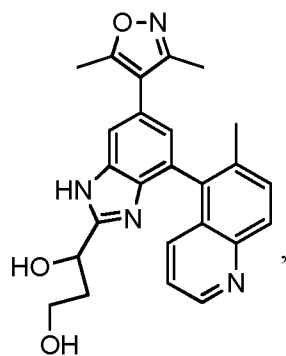
,

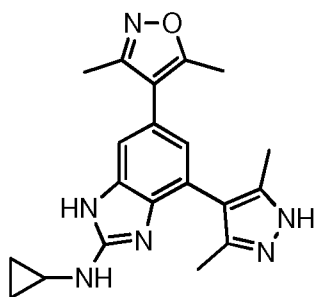


,

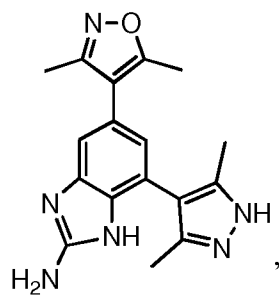


,

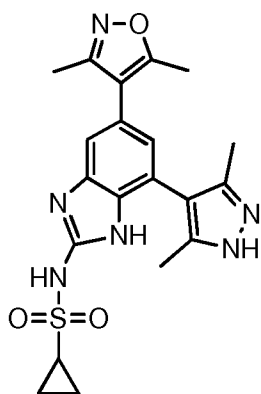




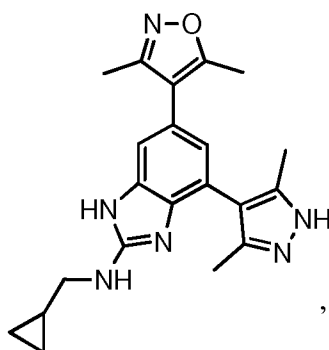
,



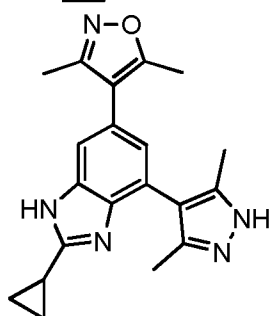
,



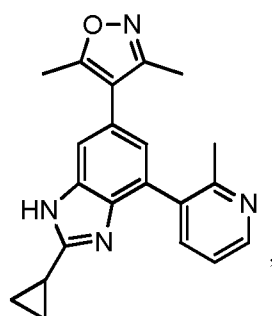
,



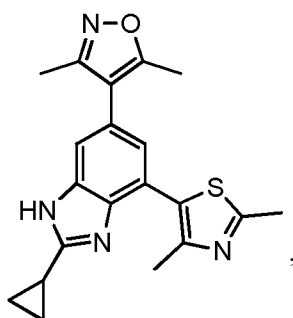
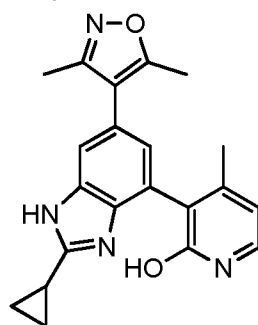
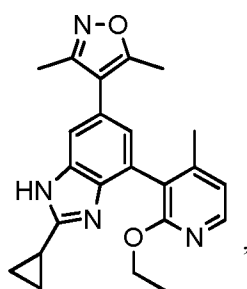
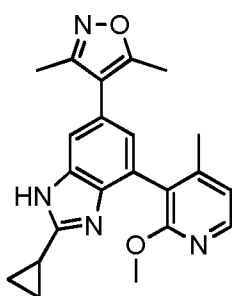
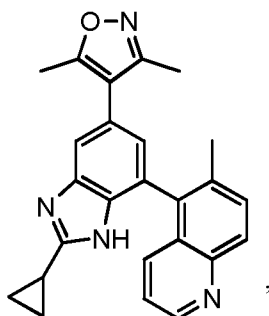
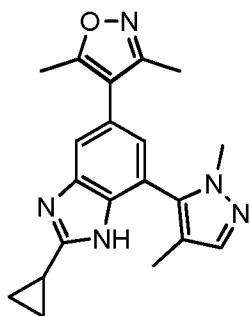
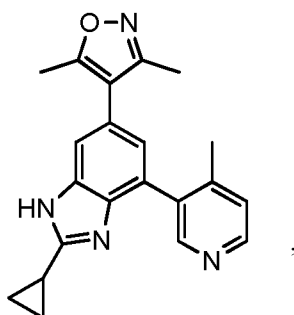
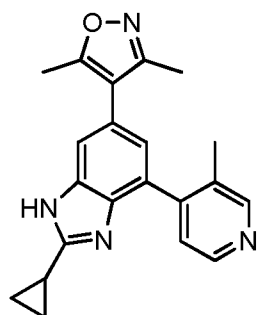
,

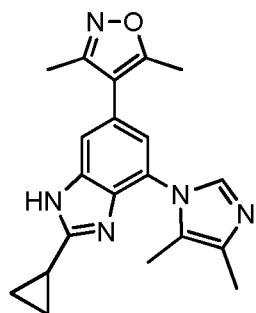


,

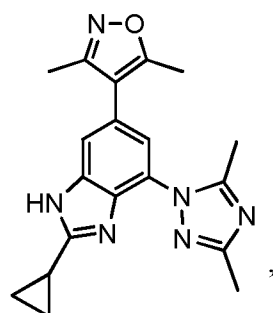


,

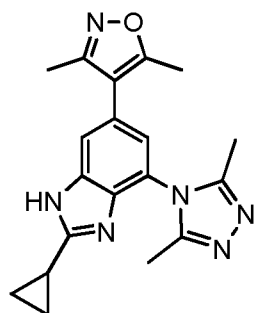




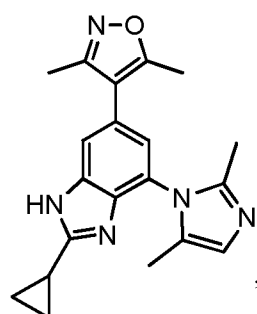
,



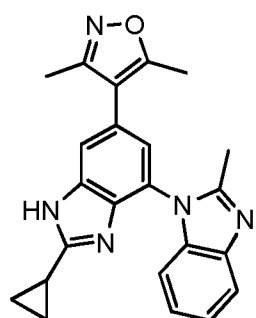
,



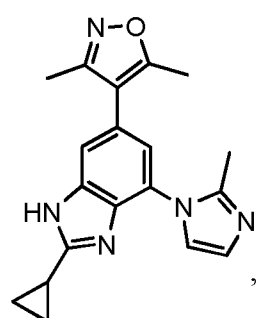
,



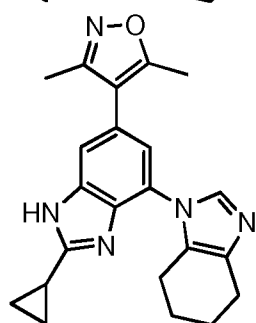
,



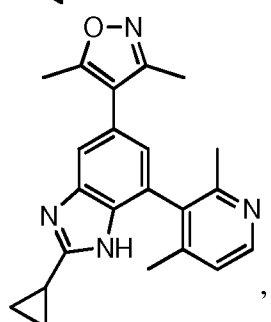
,



,

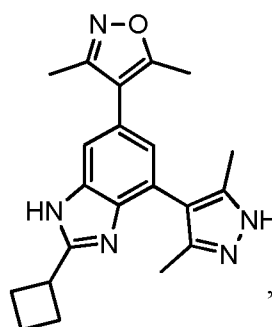
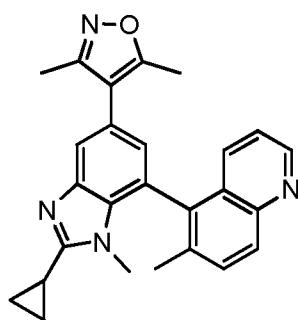
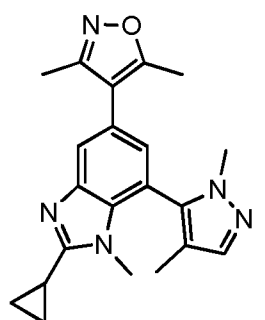
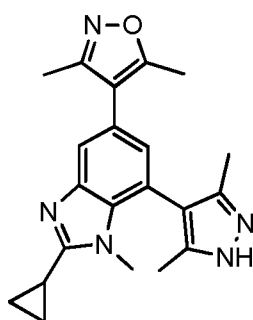
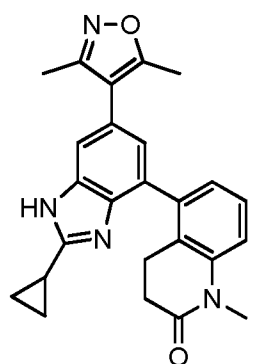
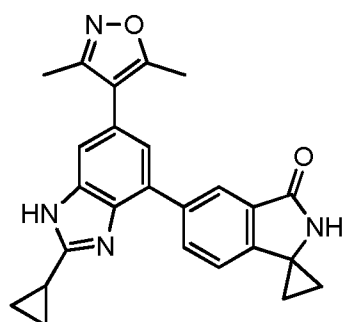
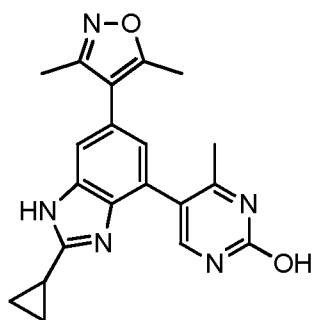
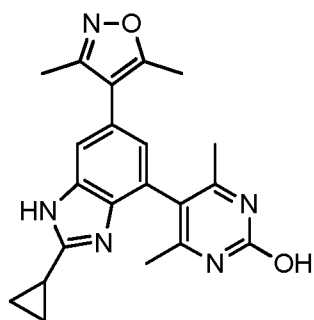


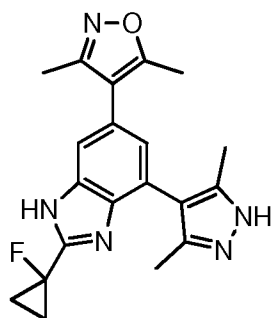
,



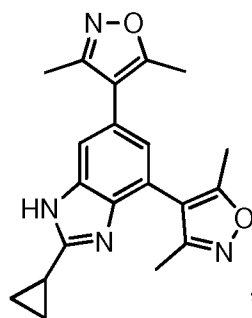
,



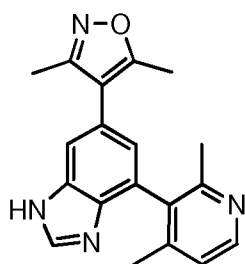




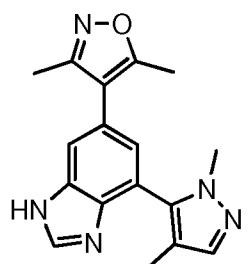
,



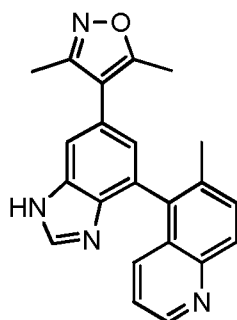
,



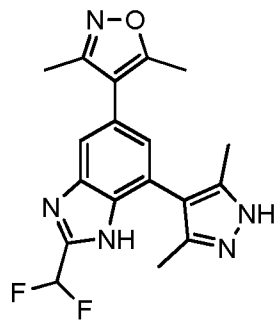
,



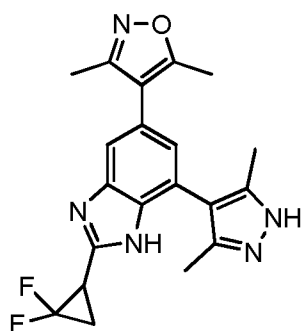
,



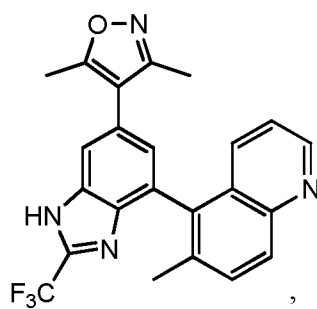
,



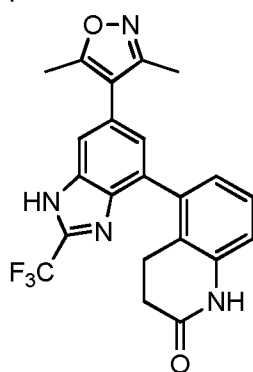
,



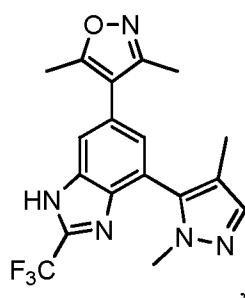
,



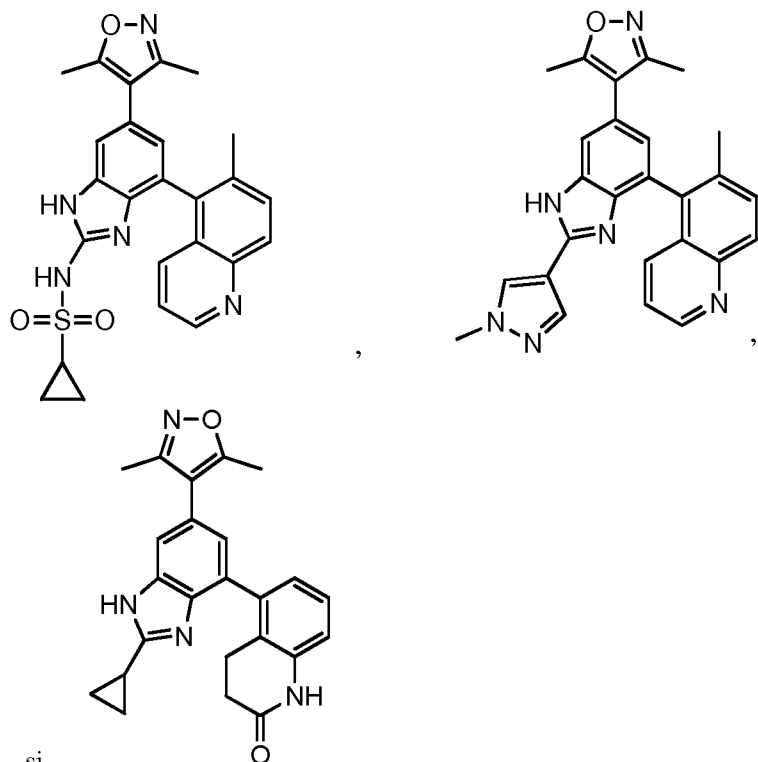
,



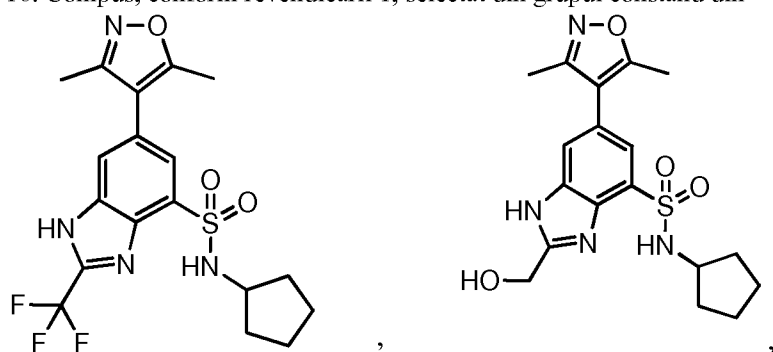
,

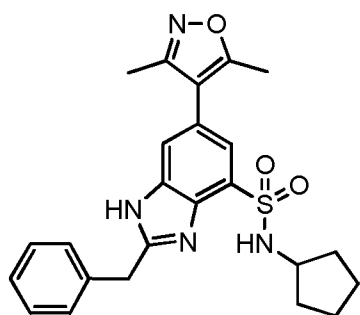


,

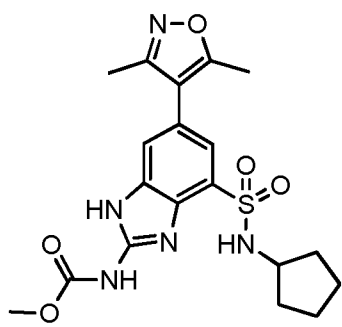


18. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din

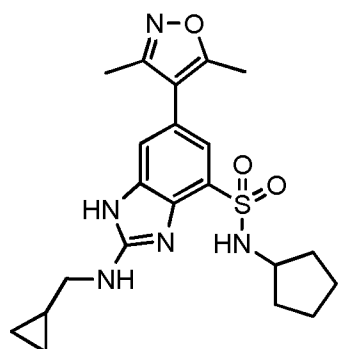




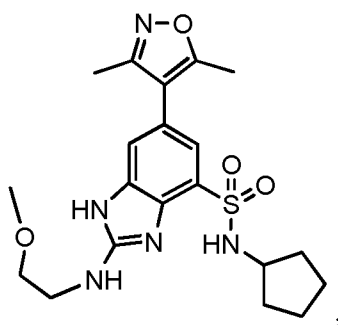
,



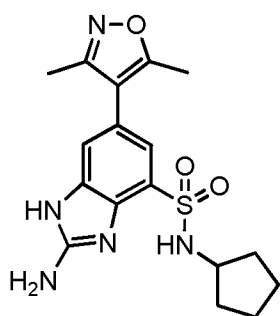
,



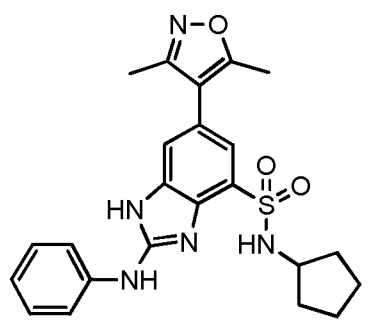
,



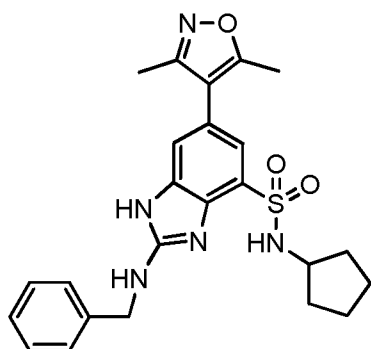
,



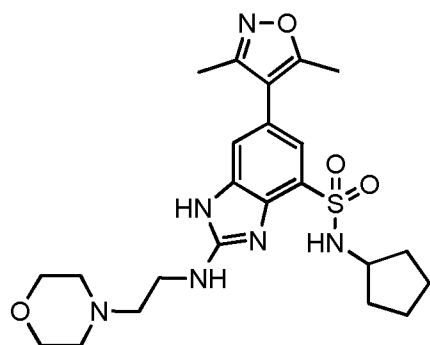
,



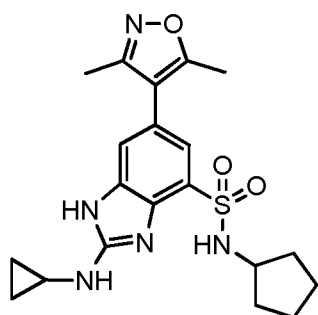
,



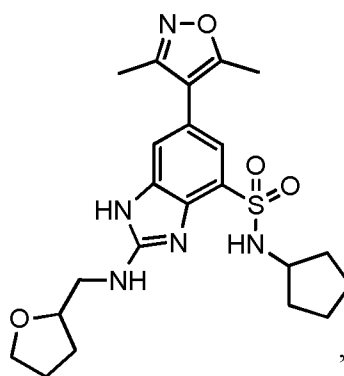
,



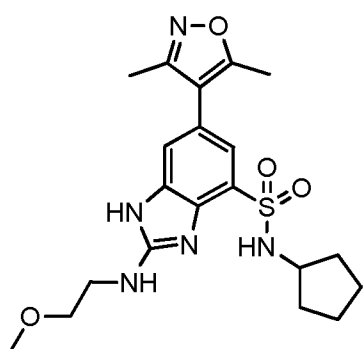
,



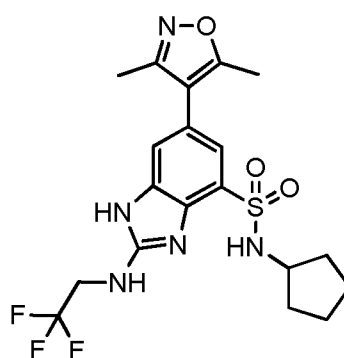
,



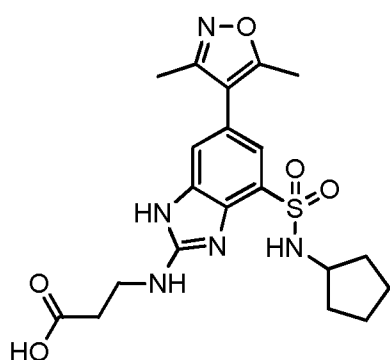
,



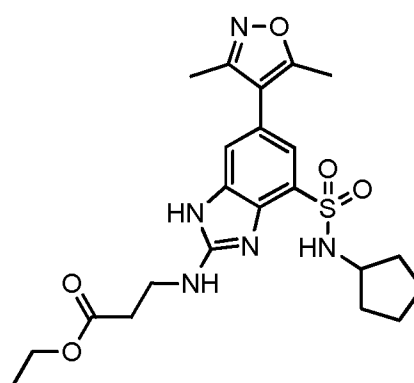
,



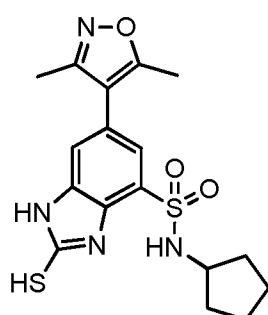
,



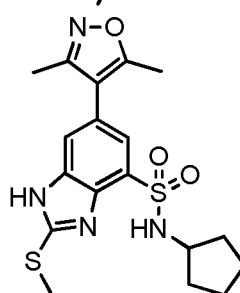
,



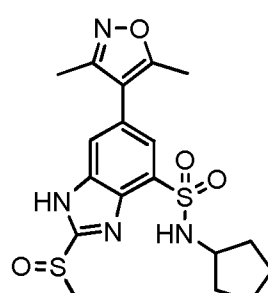
,



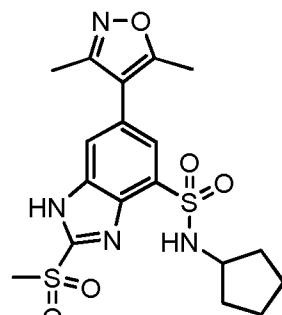
,



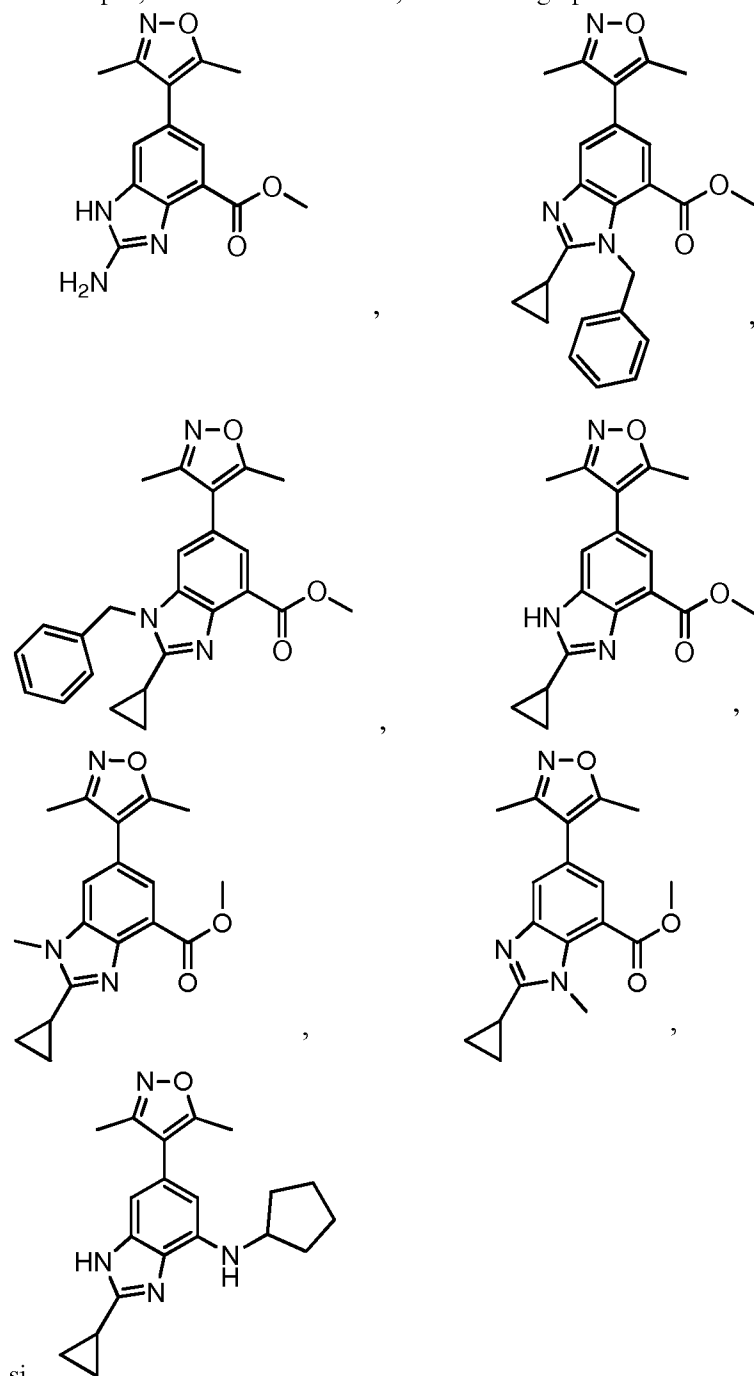
,



și

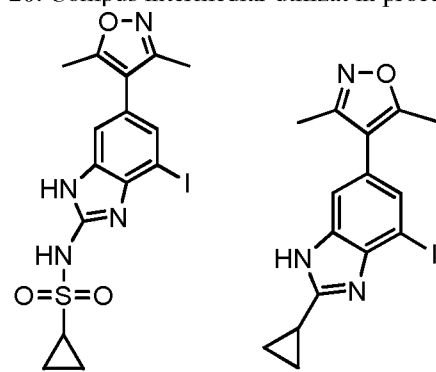


19. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul constând din



și

20. Compus intermediar utilizat in procedeele de sinteză a compusului (I) selectat din:



21. Compoziție farmaceutică ce conține un compus conform oricăreia din revendicările 1-19, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

22. Compus conform oricăreia din revendicările 1-19, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli sau stări receptive la inhibarea unei proteine conținând domeniu bromic, în care boala sau starea este un neoplasm, cancer sau tumoră de colon, rect, prostată, plămân, pancreas, ficat, rinichi, col uterin, uter, stomac, ovar, glandă mamară, piele sau sistem nervos.

23. Compus pentru utilizare, conform revendicării 22, în care proteina conținând domeniu bromic este BRD4.

24. Compus pentru utilizare, conform revendicării 22, în care boala sau starea este limfom difuz cu celule B mari sau mielom multiplu.

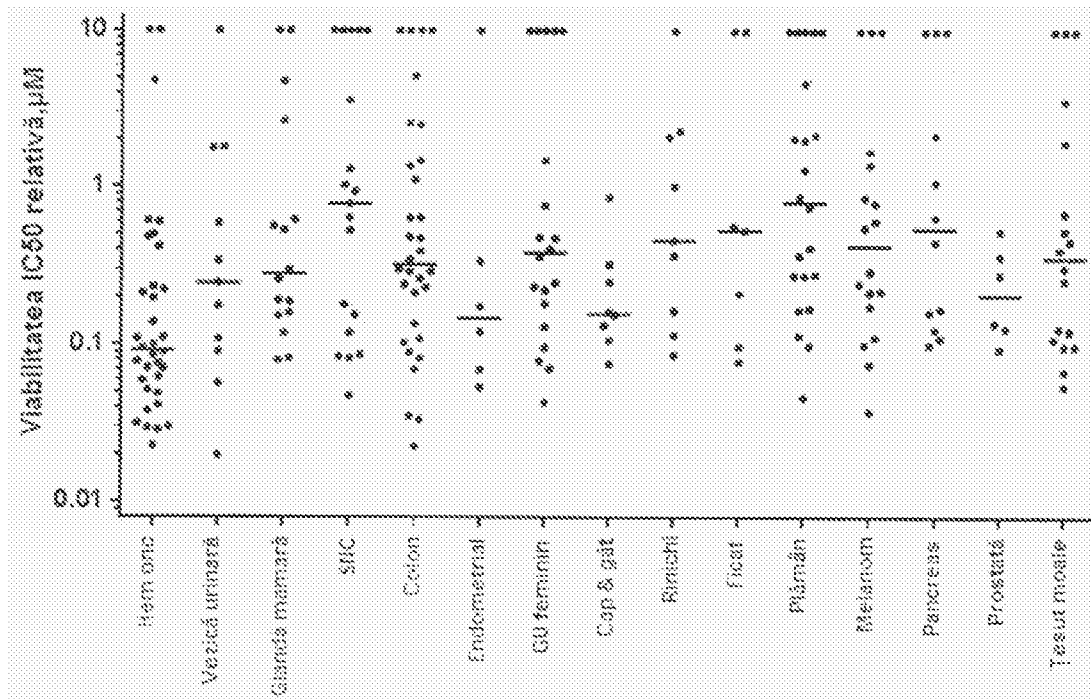


Fig. 1

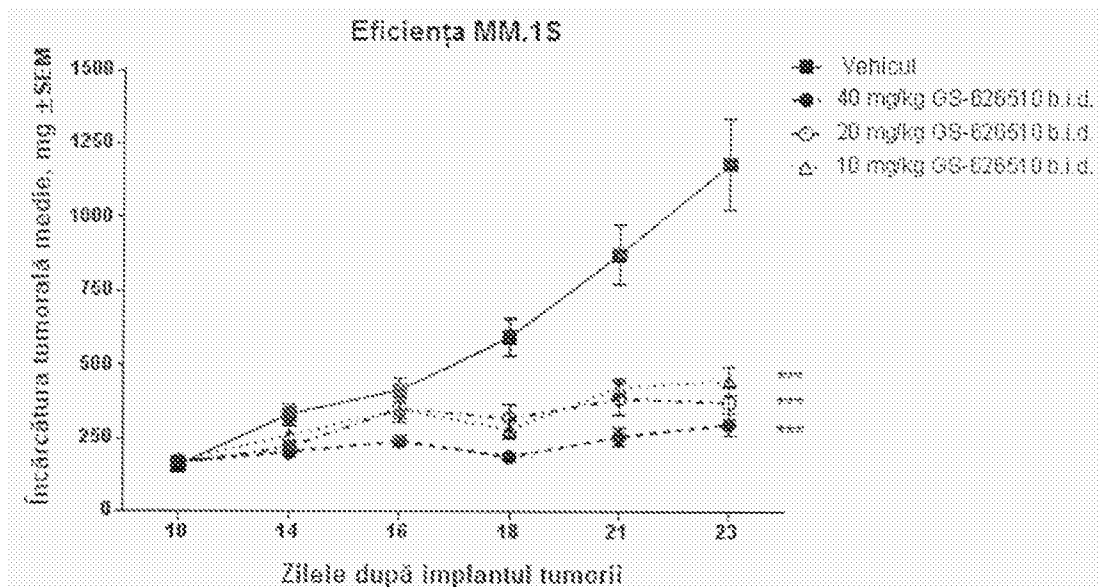


Fig. 2

