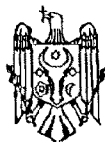




MD 4582 C1 2019.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4582** (13) **C1**(51) Int.Cl: *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

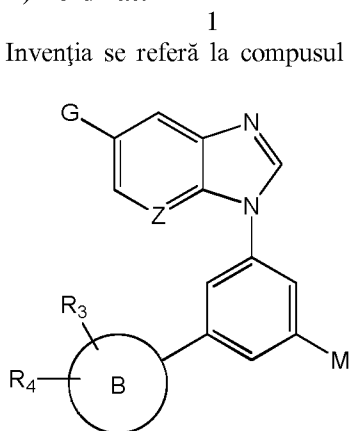
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0047 (22) Data depozit: 2012.10.09 (31) Nr.: 1306/KOL/2011 (32) Data: 2011.10.10 (33) Țara: IN (41) Data publicării cererii: 2014.09.30, BOPI nr. 9/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.07.31, BOPI nr. 7/2018 (85) 2014.05.07 (86) PCT/FI2012/000040, 2012.10.09 (87) WO 2013/053983 A1, 2013.04.18
(71) Solicitant: ORION CORPORATION, FI (72) Inventatori: LINNANEN Tero, FI; WOHLFAHRT Gerd, FI; NANDURI Srinivas, IN; UJJINAMATADA Ravi, IN; RAJAGOPALAN Srinivasan, IN; MUKHERJEE Subhendu, IN (73) Titular: ORION CORPORATION, FI (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) Derivați ai 1-fenil-1H-benzimidazolului ca inhibitori ai protein kinazei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compusul cu formula
(I):



Compușii cu formula (I) acționează ca inhibitori ai FGFR kinazei și sunt utili în tratamentul stării, în care este dezirabilă inhibarea FGFR kinazei, cum ar fi cancerul.

Revendicări: 17

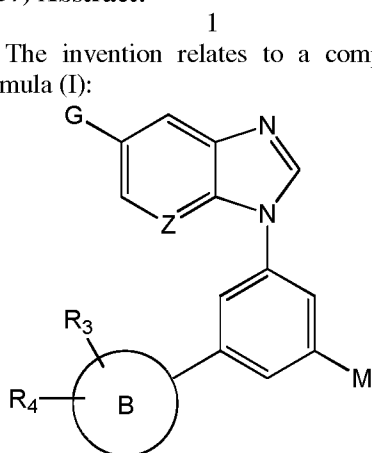
(I)
in care R₃, R₄, G, B, M și Z au semnificațiile definite în revendicări, și la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia.

MD 4582 C1 2019.02.28

(54) 1-Phenyl-1H-benzimidazole derivatives as protein kinase inhibitors

(57) Abstract:

The invention relates to a compound of formula (I):



(I)

wherein R₃, R₄, G, B, M and Z are as defined in the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of

2

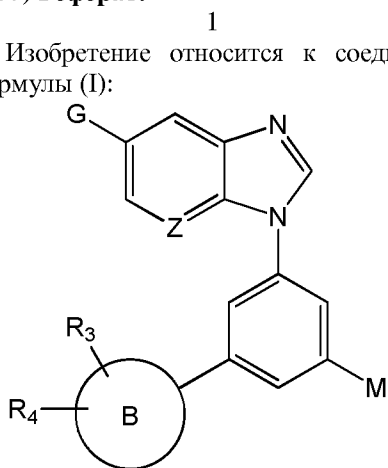
formula (I) possess utility as FGFR kinase inhibitors and are useful in the treatment of a condition, where FGFR kinase inhibition is desired, such as cancer.

Claims: 17

(54) Производные 1-фенил-1H-бензимидазола в качестве ингибиторов протеинкиназы

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

где R₃, R₄, G, B, M и Z такие, как определены в формуле изобретения, и к его фармацевтически приемлемым солям.

2

Соединения формулы (I) действуют в качестве ингибиторов FGFR киназы и могут применяться в лечении состояния, в котором желательно ингибирование FGFR киназы, такого как рак.

П. формулы: 17

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

5 Prezenta invenție se referă la compuși terapeutic activi și la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora, care sunt utile, de exemplu, în tratamentul cancerului.

Protein-kinazele sunt o clasă de proteine (enzime) care reglează diverse funcții celulare. Aceasta se realizează prin fosforilarea aminoacizilor specifici pe substraturi proteice, rezultând cu alterarea conformațională a substratului proteic. Schimbarea conformațională modulează activitatea substratului sau capacitatea acestuia de a interacționa cu alți parteneri de cuplare. Tirozin-kinazele reprezintă un subset de protein-kinaze care catalizează transferul de fosfat terminal al adenozin trifosfatului (ATP) la reziduurile de tirozină pe substraturi proteice. Genomul uman conține aproximativ 90 de tirozin-kinaze și 43 tirozin kinaze, asemenea genelor, produse care reglează proliferarea, supraviețuirea, diferențierea, funcția și motilitatea celulară.

15 Tirozin-kinazele sunt de două tipuri, și anume tirozin-kinaze receptori și nereceptori. Tirozin-kinazele receptori (de exemplu, FGFR) sunt proteine trans-membranare cu un domeniu extracelular de atașare a ligandului și un domeniu kinazic intracelular catalitic, în timp ce în tirozin-kinazele nereceptori (de exemplu, c-ABL) lipsesc domeniile trans-membranare și se găsesc în citosol, nucleu și suprafața internă a membranei celulare. Domeniile kinazei din toate tirozin-kinazele au o arhitectură bilobată, cu un lob N-terminal care leagă ATP și magneziu, iar lobul C-terminal conține o ansă de activare și un clivaj între lobi la care se leagă substraturi de polipeptide.

20 Tirozin-kinazele receptor sunt activate atunci când ligandul se atașează la domeniul extracelular, rezultând cu oligomerizarea și autofosforilarea receptorului unei tirozine regulatorii în ansa de activare a domeniului kinazei. Aceste fenomene reorientează reziduurile aminoacide importante, amplificând activitatea catalitică a enzimei.

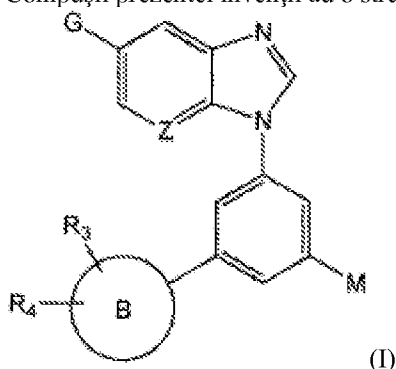
Factorul de creștere a fibroblastelor (FGF) a fost recunoscut ca un mediator important al multiplelor procese fiziologice, cum ar fi migrarea, proliferarea, supraviețuirea și diferențierea celulelor în timpul dezvoltării și angiogenezei. În prezent, există peste 25 de membri cunoscuți ai familiei FGF. Familia receptorului factorului de creștere la fibroblastelor (FGFR) constă din patru membri, fiecare constând dintr-un domeniu extracelular atașat la ligand, un singur domeniu transmembranar și un domeniu tirozin-kinazic citoplasmatic intracelular. La stimularea cu FGF, FGFR sunt expuse dimerizării și transfosforilării. În cadrul dimerizării, FGFR activează o serie de cai de semnalizare ulterioare, cum ar fi căile MAPK și PKB/Akt [1]. Semnalizarea FGFR anormală a fost raportată în mai multe tipuri de tumori, inclusiv în mielom multiplu, tumoră gastrică, endometrială, mamară și de prostată [2]. FGF, de asemenea, au un rol în angiogeneza tumorii și mediază rezistența la inhibitorii receptorului 2 al factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGFR2) [3]. Prin urmare, FGF și FGFR au un potențial de a iniția și/sau de a promova tumorigeneza. Datorită acestui fapt, sistem de semnalizare FGF se întâmplă să fie o țintă terapeutică atractivă, în general pentru că terapiile direcționate spre semnalizarea FGFR și/sau FGF pot afecta atât celulele tumorale cât și, de asemenea, angiogeneza tumorală [4]. Prin urmare, FGF și FGFR au un potențial de a iniția și/sau de a promova tumorigeneza.

35 Mai sunt cunoscuți compuși, apropiați după structură de compușii prezentei invenții [5]. În același document se prevede o metodă de tratare a bolilor proliferative, în particular a cancerului, prin administrarea compușilor revendicați. Însă, în documentul menționat nu sunt propuși compuși, în care R^{12} în formula (I) în direct ar fi legat cu grupa benzimidazol. În cazul, în care problema constă în cătarea unor compuși noi, utili în calitate de inhibitori ai kinazei FGFR, documentul menționat nu poate fi examinat ca relevant, deoarece în acesta nu sunt propuși compuși cu o formulă de structură (I) asemănătoare cu formula de structură a compușilor, conform prezentei invenții.

50 S-a constatat că compușii cu formula (I) inhibă sau modulează activitatea anumitor protein kinaze, mai precis a proteintirozinkinazelor. În particular, s-a constatat că compușii cu formula (I) sunt inhibitori puternici și selectivi ai kinazelor FGFR. Compușii, conform invenției, posedă activitate antiproliferativă și sunt deosebit de utili în tratamentul cancerului.

55

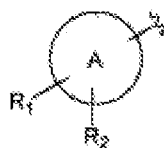
Compușii prezentei invenții au o structură reprezentată prin formula (I)



în care,

Z reprezintă CH sau N;

- 5 G reprezintă cian, $-C(O)NR_{15}R_{16}$, $-C(O)OR_{17}$, $-C(O)R_{21}$, $-C(CH_3)=NOR_{22}$ sau o grupă cu formula



în care A reprezintă un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5-12 membri și

- 10 R₁ reprezintă H, C₁₋₇ alchil, C₃₋₇ cicloalchil, C₃₋₇ cicloalchil C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi, C₁₋₇ alchil carbonil, amino, hidroxi, hidroxi C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alchilamino C₁₋₇ alchil, fenil C₁₋₇ alcoxi, -NHC(O)-R₂₁, -R₁₂-C(O)-R₁₃, -SO₂-R₁₄ or -E-R₆ și

R₂ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil sau oxo;

B reprezintă un inel carbociclic sau heterociclic cu 5-12 membri;

- 15 R₃ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi, cian sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₄ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil sau oxo;

M reprezintă hidroxil, C₁₋₇ alchil sau -NHR₅;

- 20 R₅ reprezintă H, -C(O)R₇, -SO₂R₈, -C(O)-D-R₉ sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₆ reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₇ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, C₃₋₇ cicloalchil, C₁₋₇ alcoxi, C₁₋₇ alcoxi C₁₋₇ alchil, carboxi C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi carbonil C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alchilamino C₁₋₇ alchil, -NH-R₁₀ sau -NH-X₁-R₁₁;

R₈ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, C₃₋₇ cicloalchil, hidroxi C₁₋₇ alchil, -NR₁₈R₁₉, -NH-X₂-R₂₀, fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

- 25 R₉ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₁₀ reprezintă C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;

R₁₁ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₁₂ și R₂₁ reprezintă C₁₋₇ alchil;

R₁₃ reprezintă C₁₋₇ alcoxi, amino sau hidroxi;

- 30 R₁₄ reprezintă C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ și R₁₉ reprezintă independent H, C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;

R₂₀ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₂₁ reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

- 35 R₂₂ reprezintă H sau C₁₋₇ alchil;

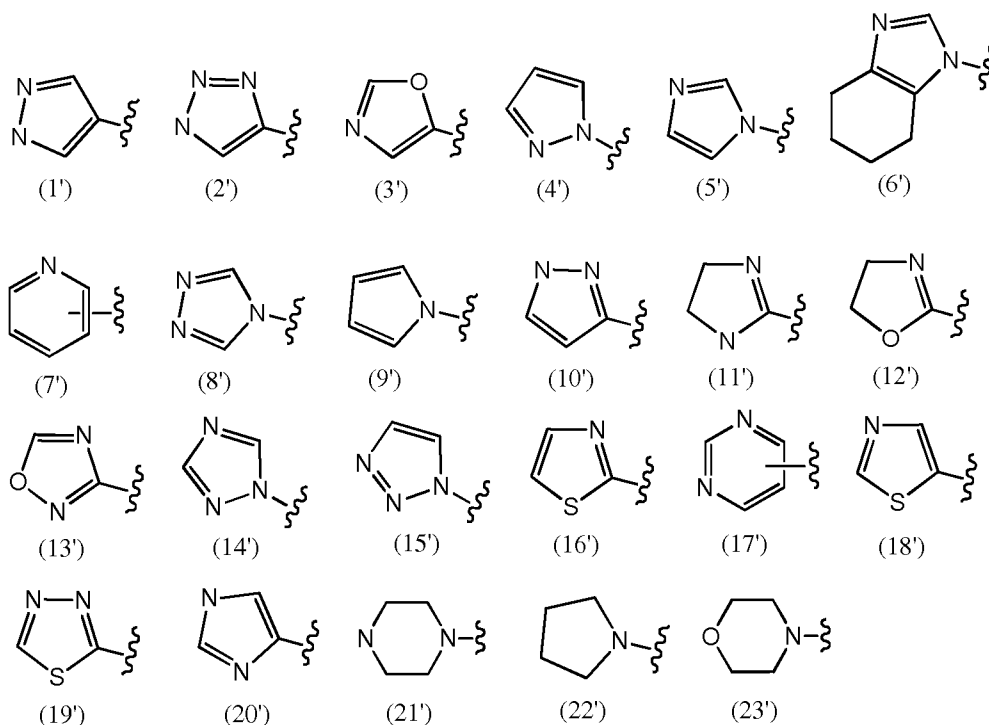
E este o legătură sau C₁₋₇ alchil;

D este o legătură sau C₁₋₇ alchil;

X₁ și X₂ independent sunt o legătură sau C₁₋₇ alchil;

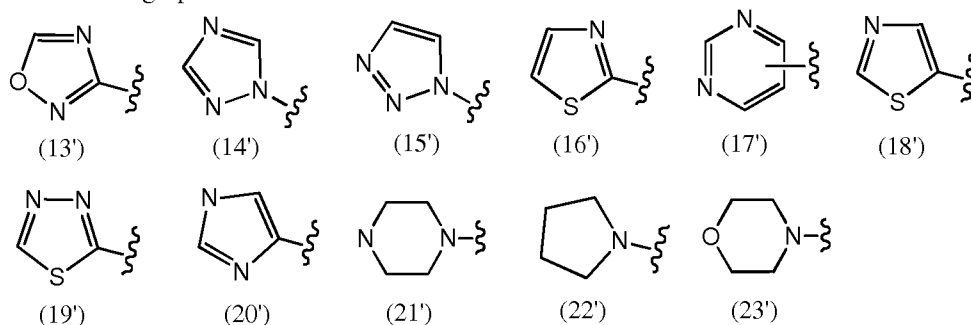
și săruri farmaceutic acceptabile ale acestora.

- 40 O clasă de compuși preferați cuprinde compușii cu formula (I), în care inelul A este oricare dintre următoarele grupe sau tautomerii acestora:



R_1 și R_2 , având semnificațiile definite mai sus, sunt atașați la inelele A menționate.

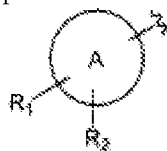
- 5 O altă clasă de compuși preferați cuprinde compușii cu formula (I), în care inelul B este oricare din următoarele grupe sau tautomerii acestora:



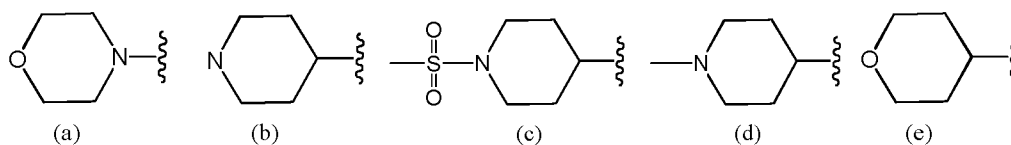
R_3 și R_4 , având semnificațiile definite mai sus, sunt atașați la inelele B menționate.

- 10 O altă clasă de compuși preferați cuprinde compușii cu formula (I), în care Z reprezintă CH. Intr-o altă clasă de compuși preferați sunt incluși compușii cu formula (I), în care Z reprezintă N.

O subclasă a claselor preferate menționate este formată de compușii în care G reprezintă o grupă cu formula



- 15 in care A este un inel cu formula (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (10'), (12'), (14'), (16') sau (20');
 R_1 reprezintă H, C_{1-7} alchil, C_{1-7} alcoxi, hidroxi C_{1-7} alchil, C_{1-7} alchilamino C_{1-7} alchil sau -E-
 R_6 ;
 R_2 reprezintă H;
 B reprezintă un inel cu formula (1''), (2''), (3''), (4'') sau (6'');
 E reprezintă o legătură sau C_{1-7} alchil;
 20 R_6 reprezintă oricare din următoarele grupe

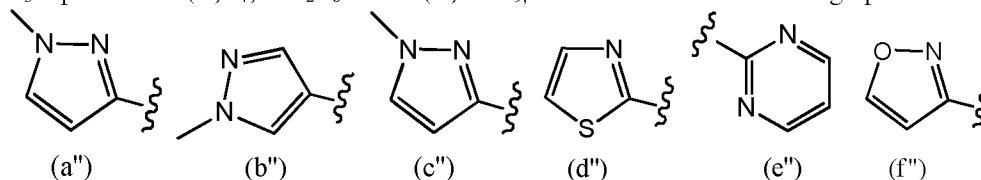


R_3 reprezintă H, halogen, C_{1-7} alchil, C_{1-7} alcoxi;

R_4 reprezintă H sau halogen;

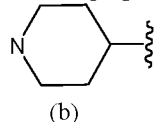
5 M reprezintă $-NHR_5$;

R_5 reprezintă $-C(O)R_7$, $-SO_2R_8$ sau $-C(O)-D-R_9$, sau oricare din următoarele grupe

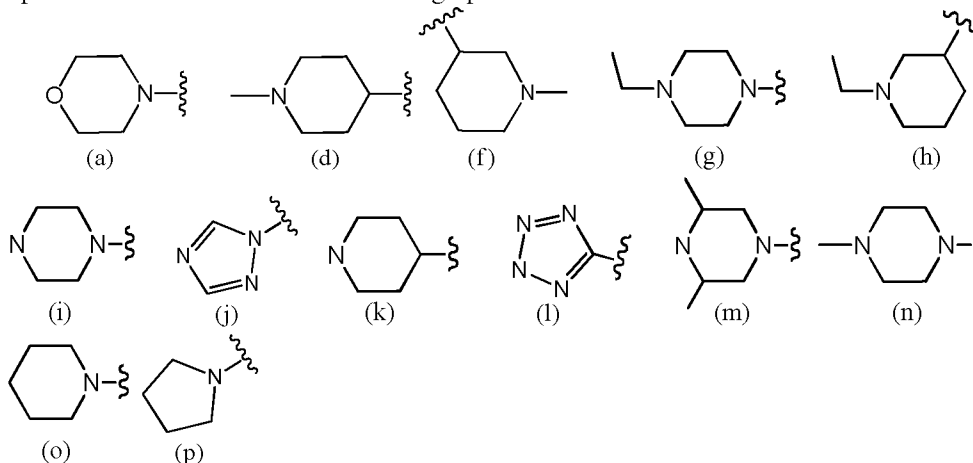


R_7 reprezintă C_{1-7} alchil, C_{2-7} alchenil, $-NH-R_{10}$ sau $-NH-X_1-R_{11}$;

10 R_8 reprezintă C_{1-7} alchil, C_{2-7} alchenil, C_{3-7} cicloalchil, hidroxi C_{1-7} alchil, $-NR_{18}R_{19}$, $-NH-X_2-R_{20}$,
fenil sau o grupă



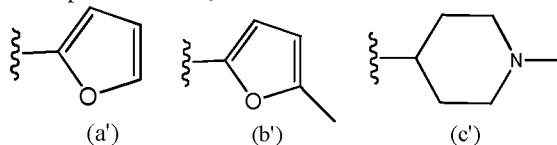
R_9 reprezintă fenil sau una din următoarele grupe



15

R_{10} reprezintă C_{1-7} alchil sau C_{3-7} cicloalchil;

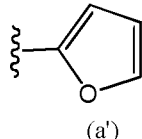
R_{11} reprezintă fenil, 4-fluorfenil sau una din următoarele grupe



20

R_{18} și R_{19} reprezintă independent H, C_{1-7} alchil sau C_{3-7} cicloalchil;

R_{20} reprezintă grupa



X_1 și X_2 reprezintă independent o legătură sau C_{1-7} alchil și

D reprezintă o legătură sau C_{1-7} alchil.

25

O altă clasă cuprinde compuși cu formula (I), în care M reprezintă $-NHC(O)R_7$, în care R_7 reprezintă C_{1-7} alchil, C_{2-7} alchenil, C_{3-7} cicloalchil, $-NH-R_{10}$ sau $-NH-X_1-R_{11}$, în care R_{10} reprezintă C_{1-7} alchil sau C_{3-7} cicloalchil, X_1 este o legătură sau reprezintă C_{1-7} alchil și R_{11} reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit cu una sau două grupe C_{1-7} alchil.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia împreună cu un purtător farmaceutic acceptabil.

5 Adițional prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei afecțiuni, în care este dezirabilă inhibarea kinazei FGFR.

Prezenta invenție se mai referă la utilizarea unui compus cu formula (I) sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratamentul cancerului.

10 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula (I) sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru aplicare în tratamentul unei afecțiuni, în care este dezirabilă inhibarea kinazei FGFR.

Prezenta invenție se referă la un compus cu formula (I) sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru aplicare în tratamentul cancerului.

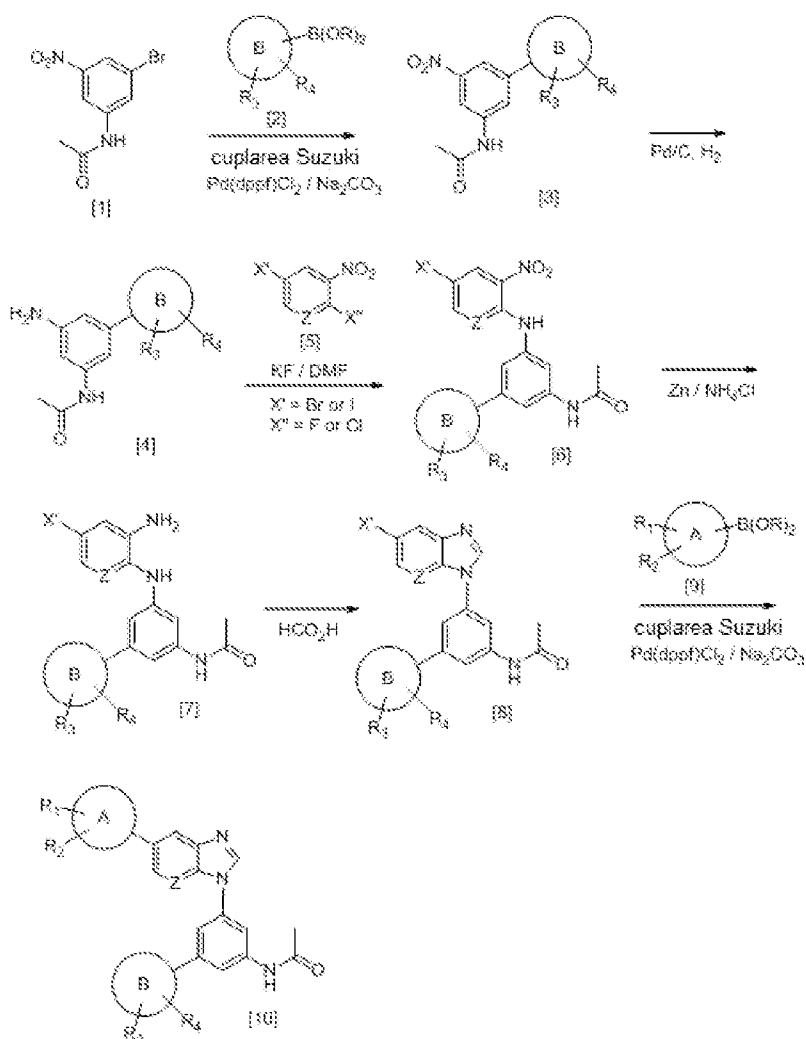
15 Prezenta invenție mai prevede o metodă de tratare a unei afecțiuni, în care este dezirabilă inhibarea kinazei FGFR, care prevede administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de un compus cu formula (I).

Prezenta invenție mai prevede o metodă de tratament al cancerului, care prevede administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de un compus cu formula (I).

20 Compușii, conform prezentei invenții, pot fi preparați printr-o diversitate de căi de sinteză analoage cu metodele cunoscute din literatura de specialitate, folosind materii prime adecvate. Compușii cu formula (I) pot fi preparați, de exemplu, prin scheme analoage sau prin Schemele de reactive care urmează. Unii compuși cu formula (I) pot fi obținuți prin transformarea grupelor funcționale ale celorlalți compuși cu formula (I), obținute în conformitate cu următoarele
25 scheme, prin etape de reacție bine cunoscute, cum ar fi oxidarea, reducerea, hidroliza, acilarea, alchilarea, amidarea, aminarea, sulfonarea, etc. Trebuie remarcat faptul, că oricare grupă potrivită care pleacă, de exemplu grupele N-protectoare, cum ar fi t-butoxicarbonil (t-BOC) sau o grupă fenilsulfonil, poate fi utilizată într-un mod bine cunoscut în timpul sintezei, în scopul ameliorării selectivității etapelor de reacție.

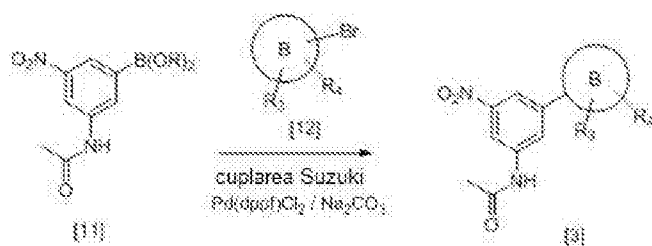
30 Compușii cu formula (I), în care G reprezintă un inel A substituit opțional și R_5 reprezintă -C(O)CH₃, pot fi preparați, de exemplu, conform Schemei 1, în care R₁, R₂, R₃, R₄, inelul A, inelul B și Z au semnificațiile definite anterior, iar R reprezintă hidrogen sau alchil. În metoda din Schema 1, N-(3-brom-5-nitrofenil) acetamida [1] este cuplată într-un solvent potrivit, cum ar fi 1,2-dimetoxietan, cu un derivat de acid boric [2] sau un ester potrivit al acestuia în prezență de
35 Pd(dppf)Cl₂ și carbonat de sodiu apos la o temperatură înaltă. Grupa nitro a compusului obținut [3] este redusă, de exemplu cu hidrogen și catalizatorul Pd/C, pulbere de fier și clorură de calciu sau zinc și soluție apoasă de clorură de amoniu, iar amina care rezultă [4] este reacționată cu compusul [5] într-un solvent potrivit, cum ar fi DMF, în prezență de fluorură de potasiu la o temperatură ridicată, se obține compusul [6]. În cazul în care Z reprezintă CH în compusul [5], X'' este
40 corespunzător fluor și în cazul, în care Z reprezintă N, X''' este corespunzător clor. Grupa nitro din compusul [6] se reduce, de exemplu, prin utilizarea zincului și clorurii de amoniu apoase sau pulberii de fier și clorurii de calciu apoase, iar amina rezultată [7] se încălzește cu acid formic pentru a produce compusul [8] printr-o reacție de închidere a ciclului. În final, compusul [10] se
45 obține prin cuplarea Suzuki între compusul [8] și un derivat de acid boric [9] sau un ester potrivit al acestuia într-un solvent potrivit, cum ar fi 1,2-dimetoxietan, în prezența Pd(dppf)Cl₂ și carbonatului de sodiu apos la temperatură înaltă.

Schema 1.



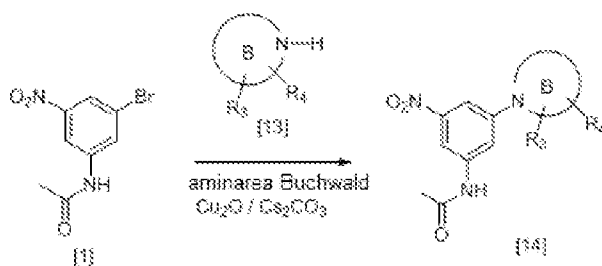
- 5 In mod alternativ, compusul cu formula [3] poate fi preparat conform Schemei 2, in care R_3 , R_4 , inelul B și R au semnificațiile definite anterior, folosind derivatul de acid boric [11] sau un ester potrivit al acestuia în prezența Pd(dppf)Cl_2 și carbonatului de sodiu apos. Compusul [11] poate fi preparat, de exemplu, prin tratarea N-(3-brom-5-nitrofenil)-acetamidei cu bis(pinacolato)dibor în prezența Pd(dppf)Cl_2 și acetatului de potasiu.

Schema 2.



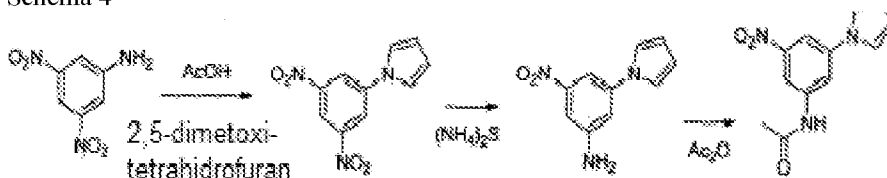
- 10 In cazul in care inelul B in compusul [3] este un heterociclu cuplat la fenil printr-un heteroatom de azot, compusul [3] poate fi preparat, de asemenea, utilizand un catalizator de cupru de aminare Buchwald în prezența unei baze, cum ar fi carbonat de cesiu sau carbonat de potasiu, conform Schemei 3, in care R_3 și R_4 au semnificațiile definite anterior.

Schema 3.



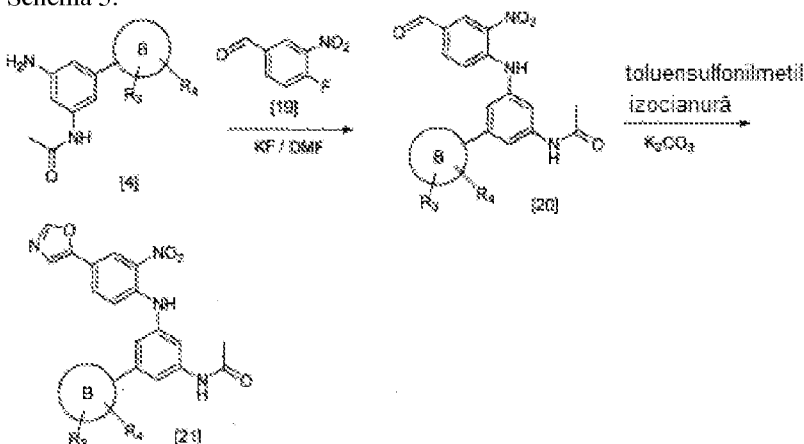
5 In cazul în care inelul B în compusul [3] este un inel pirolic cuplat la fenil printr-un atom de azot, compusul [3] poate fi preparat, de asemenea, din 3,5-dinitroanilină [15] și 2,5-dimetoxitetrahydrofuran, conform Schemei 4. Derivatul de pirol [16] format se reduce folosind sulfură de amoniu, se obține compusul [17], care ulterior interacționează cu anhidrida acetică pentru a obține compusul [18].

Schema 4



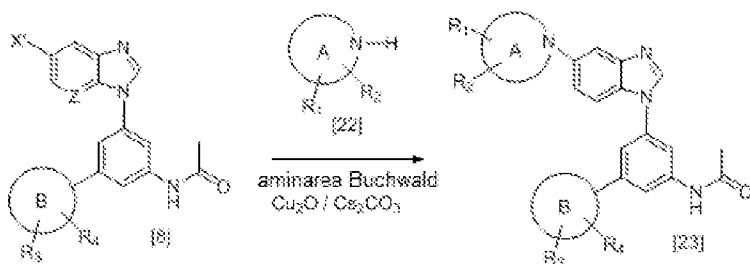
10 In cazul în care inelul A în compusul [10] este un inel oxazol-5-il, compusul [10] poate fi preparat, de asemenea, conform Schemei 5, în care inelul B, R₃ și R₄ au semnificațiile prezentate anterior. În această metodă compusul [4] este tratat cu 4-fluor-3-nitro-benzaldehidă și compusul rezultat [20] este apoi pus în reacție cu toluen-sulfonilmetil izocianură pentru a produce compusul oxazol-5-il [21] într-o reacție de închidere a inelului. Grupa nitro a compusului [21] poate fi redusă în continuare, de exemplu, prin hidrogenare, pentru a produce amina respectivă, care poate fi apoi tratată cu acid formic, conform Schemei 1, pentru a obține produsul final în reacția de închidere a inelului.

Schema 5.



20 In cazul în care inelul A în compusul [10] este un heterociclu cuplat la atomul de carbon al unui inel biciclic printr-un heteroatom de azot, compusul [10] poate fi, de asemenea, preparat folosind cuplarea Buchwald, conform Schemei 6, în care X', inelul B, R₁, R₂, R₃ și R₄ au semnificațiile definite anterior.

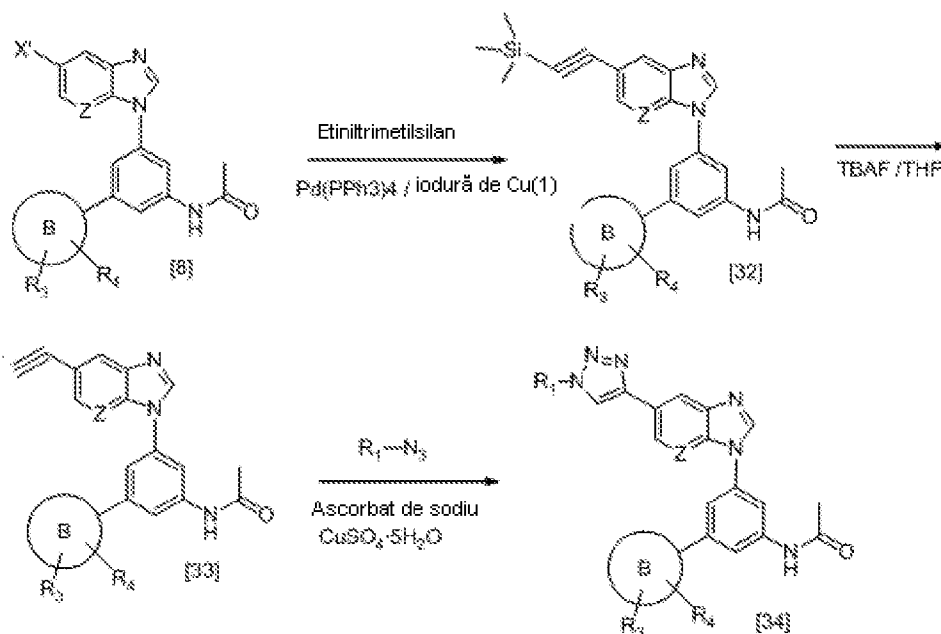
Schema 6.



In cazul în care inelul A în compusul [10] este un inel 1H-1,2,3-triazol-4-il și R₂ reprezintă hidrogen, compusul [10] poate fi preparat, de asemenea, conform Schemei 7, în care X', Z, R₁, R₃, R₄ și inelul B au semnificațiile definite anterior. Compusul inițial [8] este silitat prin reacția cu etiniltrimetilsilan în prezență de tetrakis(trifenil-fosfin)paladiu(0) (Pd(PF₃)₄) și iodură de Cu(I), se obține compusul [32].

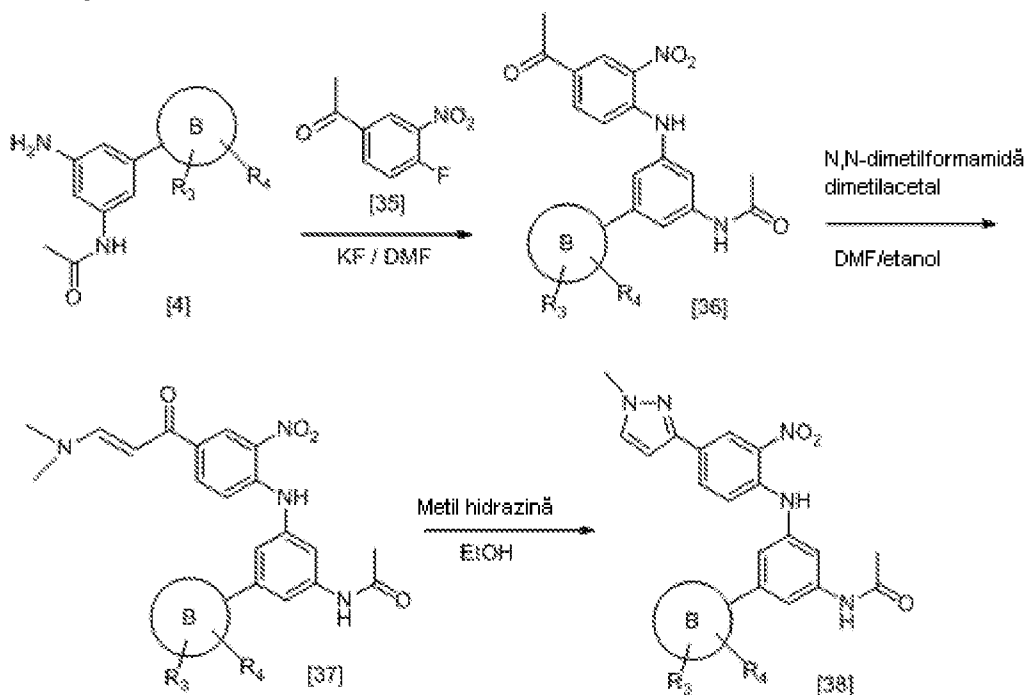
Tratarea cu TBAF rezultă cu compusul etinil [33], care poate intra în reacție cu azido compusul R₁N₃ într-un solvent potrivit, cum ar fi DMSO:THF:apă (1:1:1) sau DMSO:DCM:apă (1:1:1), se obține compusul [34].

Schema 7



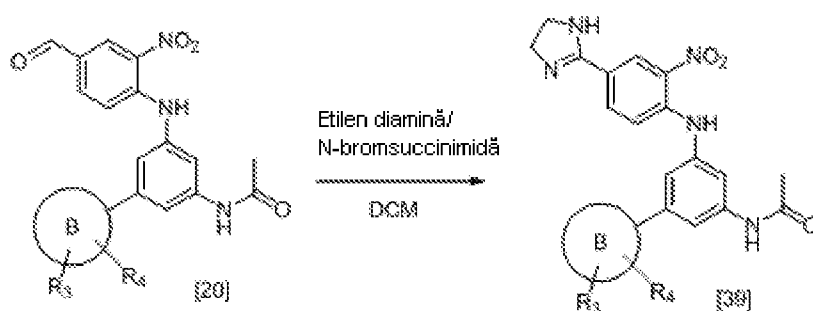
In cazul, în care inelul A în compusul [10] este un inel de 1-metil-1H-pirazol-3-il, compusul [10] poate fi preparat, de asemenea, conform Schemei 8, în care R₃, R₄ și inelul B, au semnificațiile definite anterior. În această metodă compusul [4] se tratează cu 1-(4-fluor-3-nitrofenil)etanonă și compusul rezultat [36] este apoi reacționat cu DMF dimetilacetal pentru a produce compusul oxazol-5-il [37]. Tratarea ulterioară cu metil hidrazină produce compusul [38] într-o reacție de închidere a ciclului. Grupa nitro a compusului [38] poate fi redusă ulterior, de exemplu cu amoniu apos și zinc, pentru a obține amina respectivă, care poate fi apoi tratată cu acid formic, conform Schemei 1, se obține produsul final în reacția de închidere a ciclului.

Schema 8



În cazul, în care inelul A în compusul [10] este un inel 1H-imidazol-2-il, compusul [10] poate fi preparat, de asemenea, conform Schemei 9, în care R_3 , R_4 și ciclul B au semnificațiile definite anterior. În această metodă compusul [20] din Schema 5 este tratat cu etilen diamină și N-bromsuccinimidă producând compusul [39] într-o reacție de închidere a ciclului. Grupa nitro a compusului [39] poate fi redusă în continuare, de exemplu cu amoniu apos și zinc, pentru a produce amina respectivă, care poate fi apoi tratată cu acid formic, conform Schemei 1, pentru a obține produsul final în reacția de închidere a ciclului.

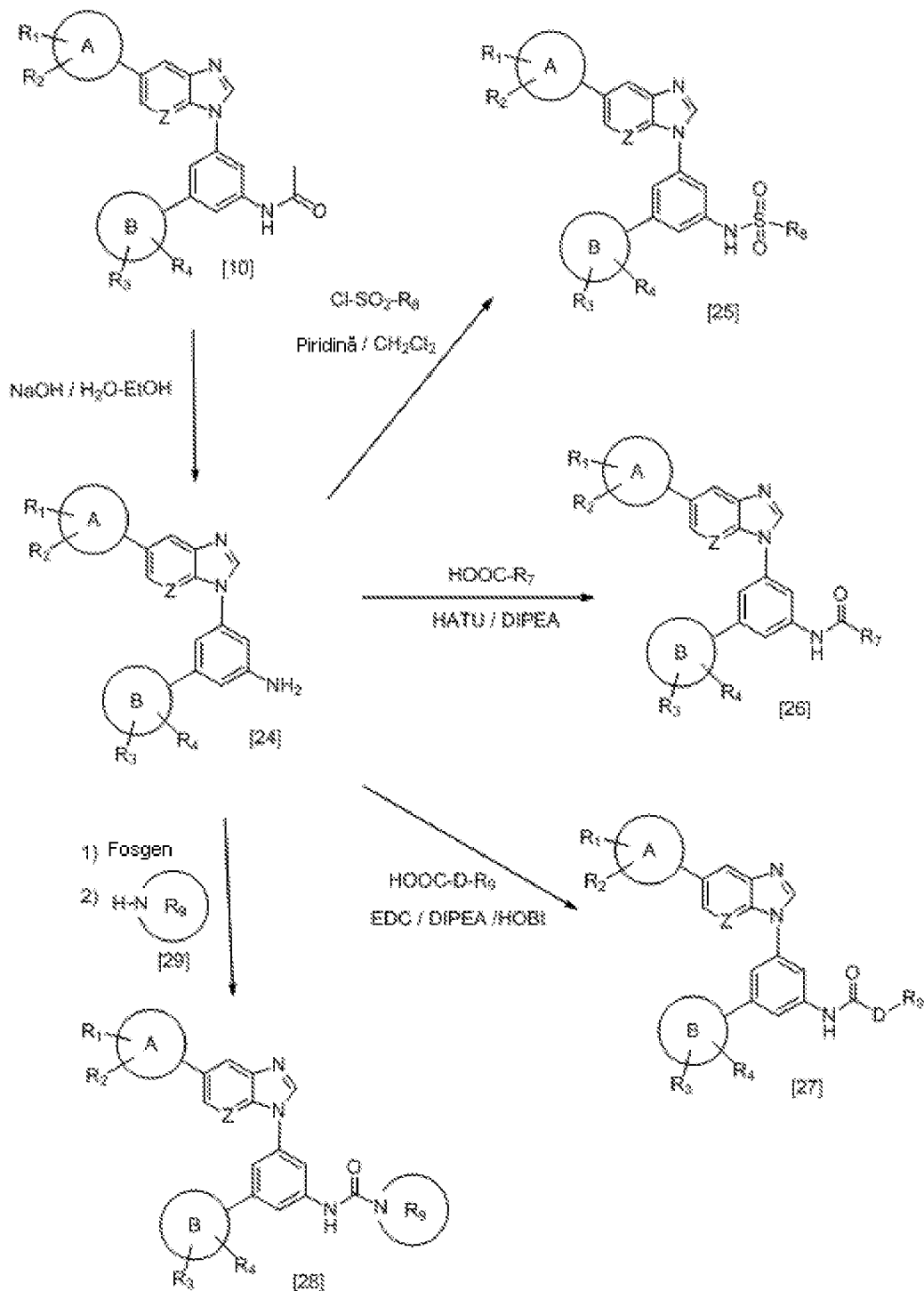
Schema 9.



Diferiți compuși cu formula (I), în care R_5 este diferit decât $-\text{C}(0)\text{CH}_3$, pot fi preparați, de exemplu, conform Schemei 10, în care R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , Z, D, inelul A și inelul B au semnificațiile definite anterior. Acetamida compusului [10] poate fi convertită în amina sa respectivă [24], de exemplu, prin încălzire în etanol, în prezența unei baze, cum ar fi hidroxidul de sodiu sau hidroxidul de potasiu, sau a unui acid, cum ar fi HCl apos. Amina obținută [24] poate fi folosită ca materie primă pentru etapele ulterioare de reacție. Compușii cu formula (I), în care R_5 reprezintă $-\text{SO}_2\text{R}_8$ se pot prepara, de exemplu, prin tratarea aminei [24] cu $\text{Cl-SO}_2\text{R}_8$ într-un solvent potrivit, cum ar fi DCM , în prezența piridinei. Compușii cu formula (I), în care R_5 reprezintă $-\text{C}(0)\text{R}_7$ și R_7 reprezintă C_{1-7} alchil sau C_{1-7} alchilamino C_{1-7} alchil, pot fi preparați, de exemplu, prin reacția aminei [24] cu HOOC-R_7 într-un solvent potrivit, cum ar fi DMF , în prezența a 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu hexafluorfosfat metanaminiu (HATU) și DIPEA. Compușii cu formula (I), în care R_5 reprezintă $-\text{C}(0)-\text{DR}_9$, pot fi preparați, de

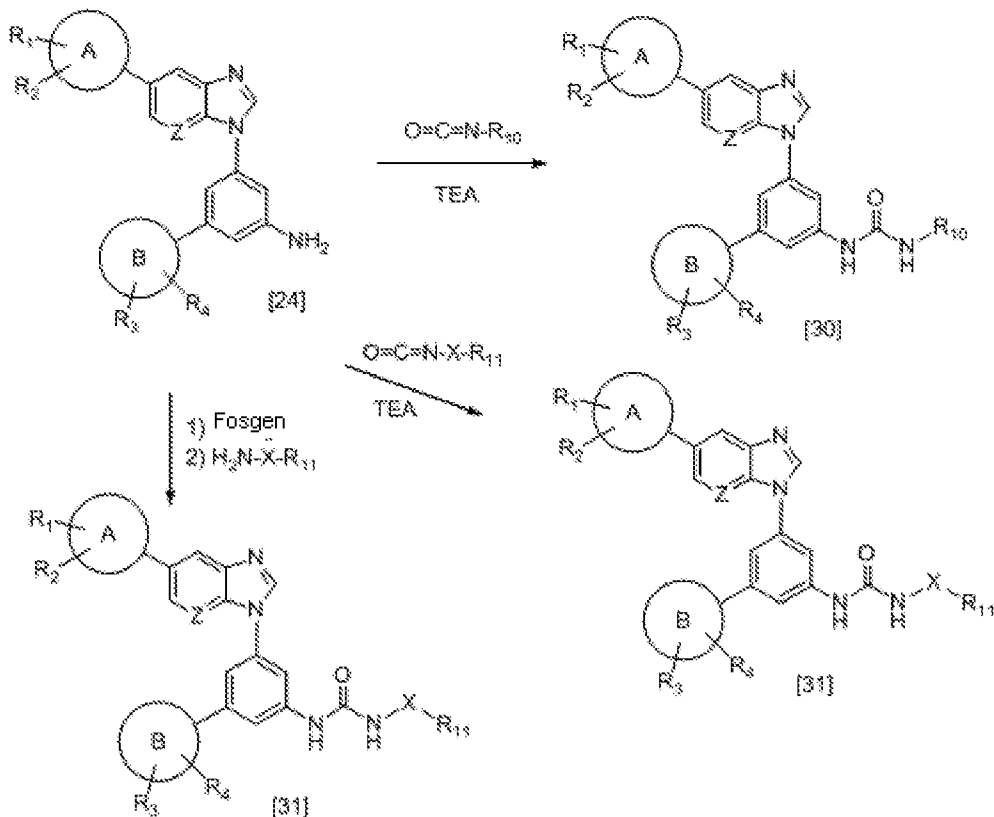
exemplu, prin reacția aminei [24] cu HOOC-D-R_9 într-un solvent potrivit, cum ar fi DMF, în prezența EDC, HOBt și DIPEA. Compușii cu formula (I), în care R_5 reprezintă $-\text{C}(\text{O})-\text{DR}_9$, D este o legătură și R_9 reprezintă un inel heterociclic legat de atomul de carbon carbonil printr-un heteroatom de azot, pot fi preparați prin reacția aminei [24] cu fosgen și apoi cu compusul [29] așa cum este prezentat în Schema 10.

Schema 10



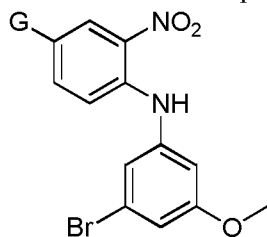
Compușii cu formula (I), în care R_7 reprezintă $-\text{NH-R}_{10}$ sau $-\text{NH-X-R}_n$, pot fi preparați, de exemplu, conform Schemei 11, prin reacția aminei [24] într-un solvent potrivit, cum ar fi n-butanol, cu derivați de izocianat $\text{O}=\text{C}=\text{NR}_{10}$ sau $\text{O}=\text{C}=\text{N-X-R}_{11}$ în prezența unei baze potrivite, cum ar fi trietilamină (TEA). Alternativ, compușii în care R_7 reprezintă $-\text{NH-X-R}_{11}$ pot fi preparați prin tratarea aminei [24] într-un solvent potrivit, cum ar fi DCM, cu fosgen și apoi cu $\text{H}_2\text{N-X-R}_{11}$, conform Schemei 11.

Schema 11



Compușii în care G este altul, decât un inel A opțional substituit, pot fi preparați în mod similar, folosind metodele din Schema 1, în care X' se înlocuiește cu G. Compușii cu formula (I) în care G reprezintă $-C(=O)NH_2$ pot fi, de asemenea, preparați prin încălzirea compusului [8], în care X' reprezintă cian, într-o soluție apoasă de hidroxid de potasiu.

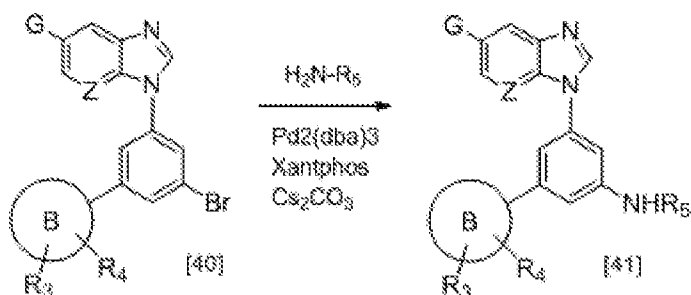
Compușii, în care M este o grupă hidroxi, pot fi preparați în mod adecvat dintr-un compus cu formula [42], urmată de închiderea inelului biciclic ca în Schema 1 și adăugarea inelului B prin, de exemplu, cuplarea Suzuki ca în Schema 1. Grupul alcoxi a compusului obținut poate fi transformată într-o grupă hidroxi, de exemplu, prin încălzirea compusului alcoxi în prezența tioureei/ $AlCl_3$ reactivului par.



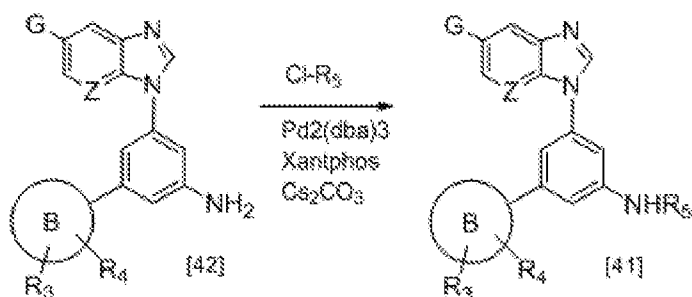
[42]

În final, compușii în care R_5 reprezintă un inel heterociclic substituit opțional cu 5-6 atomi, pot fi preparați, conform Schemei 12 sau 13, pornind de la compusul [40] sau [42], în care R_3, R_4, Z , ciclul B și G au semnificațiile definite anterior, folosind paladiu (de exemplu, $Pd_2(dba)_3$) catalizat de combinarea C-N în prezența unui ligand chelat metalic, cum ar fi Xantfos.

Schema 12



Schema 13



5 Sărurile farmaceutic acceptabile, de exemplu săruri acide de adiție atât cu acizi organici, cât și cu acizi anorganici sunt bine cunoscute în domeniul farmaceutic. Exemplele nelimitative de astfel de săruri includ cloruri, bromuri, sulfați, nitrați, fosfați, sulfonați, formiați, tartrați, maleați, citrați, benzoați, salicilați și ascorbați.

10 Esterii farmaceutic acceptabili, atunci când este cazul, pot fi preparați prin metode cunoscute, utilizând acizi farmaceutic acceptabili uzuali în domeniul farmaceutic și care păstrează proprietățile farmacologice ale formei libere. Exemplele nelimitative de asemenea esteri includ esteri ai alcoolilor alifatici sau aromatici, de exemplu esterul metilic, etilic, propilic, izopropilic, butilic, izobutlic, *sec*-butilic, *terț*-butilic. Esterii fosfați și esterii carbonați se includ, de asemenea, în scopul invenției.

15 Termenii folosiți în această descriere au următoarele semnificații:

Termenul "halo" sau "halogen", în contextul acestei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la clor, brom, fluor sau iod. Fluorul fiind un halogen preferat.

20 Termenul "C₁₋₇ alchil", folosit în această descriere solitar sau ca parte a altei grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură saturată cu o catenă liniară sau ramificată, având 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon. Exemple reprezentative de C₁₋₇ alchil includ, nefiind exhaustive, metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butii, izo-butil, *sec*-butil, *terț*-butil, n-pentil, izo-pentil și n-hexil. O realizare preferată de "C₁₋₇ alchil" este C₁₋₃ alchil. Termenul "C₁₋₃ alchil" se referă la o realizare preferată de "C₁₋₇ alchil" cu 1, 2 sau 3 atomi de carbon.

25 Termenul "C₃₋₇ cicloalchil", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură ciclică saturată conținând 3, 4, 5, 6 sau 7 atomi de carbon. Exemple reprezentative de cicloalchil includ, nefiind exhaustive, ciclo-propil, ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

30 Termenul "C₃₋₇ cicloalchil C₁₋₇ alchil", în contextul prezentei descrieri se referă la o grupă C₃₋₇ cicloalchil, având semnificațiile definite anterior, atașată la fragmentul molecular inițial prin grupa C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite anterior.

Termenul "C₂₋₇ alchenil", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă de hidrocarbură alifatică având 2 până la 7 atomi de carbon și care conține una sau mai multe legături duble. Exemple reprezentative includ, nefiind exhaustive, etinil, propenil și ciclohexenil.

5 Termenul "hidroxi", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -OH. Termenul "cian", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -CN. Termenul "amino", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -NH₂. Termenul "carboxi", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă -COOH. Termenul "carbonil", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la un atom de carbon dublu legat la un atom de oxigen (C=O). Termenul "oxo", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la un atom de oxigen legat la un alt atom printr-o legătură dublă (=O).

15 Termenul "C₁₋₇ alcoxi", în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite aici, atașat la radicalul molecular inițial printr-un atom de oxigen. Exemplele reprezentative de C₁₋₇ alcoxi includ, nefiind exhaustive, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, izobutoxi, sec-butoxi și terț-butoxi.

20 Termenul "hidroxil C₁₋₇ alchil" în contextul prezentei descrieri se referă la cel puțin o grupă hidroxi, având semnificațiile definite anterior, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite anterior. Exemple reprezentative de hidroxil C₁₋₇ alchil includ, nefiind exhaustive, hidroximetil, 2,2-dihidroxietil, 1-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 1-hidroxipropil, 1-metil-1-hidroxietil și 1-metil-1 -hidroxi-propil.

25 Termenul "halo C₁₋₇ alchil" în contextul prezentei descrieri se referă la cel puțin un halogen, cu semnificația definită anterior, atașat la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, cu semnificațiile definite anterior. Exemplele reprezentative de halo C₁₋₇ alchil includ, nefiind exhaustive, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, 2-cloretil și 3-brompropil.

30 Termenul "cian C₁₋₇ alchil" în contextul prezentei descrieri se referă la o grupă cian, având semnificațiile definite anterior, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, cu semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de cian C₁₋₇ alchil includ, nefiind exhaustive, cianmetil, 1-cianetil, 1-cianpropil și 2-cianpropil.

Termenul "carboxi C₁₋₇ alchil", în contextual prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă carboxi, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite aici.

35 Termenul "halogen C₁₋₇ alcoxi" în contextul prezentei descrieri se referă la cel puțin un halogen, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alcoxi, având semnificațiile definite aici.

Termenul "fenil C₁₋₇ alcoxi" în contextul prezentei descrieri se referă la cel puțin o grupă fenil anexată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alcoxi, având semnificațiile definite aici.

40 Termenul "C₁₋₇ alchilcarbonil" în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite ca aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă carbonil, având semnificațiile definite aici.

Termenul "C₁₋₇ alcoxycarbonil" în contextul prezentei descrieri, folosit înseși sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă C₁₋₇ alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă carbonil, având semnificațiile definite aici.

45 Termenul "C₁₋₇ alcoxycarbonil C₁₋₇ alchil", folosit în prezenta descriere singur sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă C₁₋₇ alcoxycarbonil, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite aici.

50 Termenul "aminocarbonil", folosit în prezenta descriere singur sau ca parte a unei alte grupe, se referă la o grupă amino, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă carbonil, având semnificațiile definite aici.

55 Termenul "amino C₁₋₇ alchil", în contextul prezentei descrieri, se referă la cel puțin o grupă amino, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative de amino C₁₋₇ alchil includ, nefiind exhaustive, aminometil, 2-aminoetil, 1-aminoetil, 2,2-diaminoetil, 3-aminopropil, 2-aminopropil, 4-aminobutil și 1-metil-1 -aminoetil.

Termenul "C₁₋₇ alchilamino", folosit în prezenta descriere solitar sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă C₁₋₇ alchil, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă amino, având semnificațiile definite aici. Exemplele reprezentative

de C_{1-7} alchilamino includ, nefiind exhaustive, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino și N-etil-N-metilamino.

Termenul " C_{1-7} alchilamino C_{1-7} alchil", folosit aici singur sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă C_{1-7} alchilamino, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C_{1-7} , având semnificațiile definite aici.

Termenul "carboxi C_{1-7} alchilamino", folosit în prezenta descriere singur sau ca parte a unei alte grupe, se referă la cel puțin o grupă carboxi, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C_{1-7} alchilamino, având semnificațiile definite aici.

Termenul " C_{1-7} alcoxi C_{1-7} alchil", în contextul prezentei descrieri se referă la cel puțin o grupă C_{1-7} alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C_{1-7} alchil, având semnificațiile definite aici.

Termenul " C_{1-7} alcoxycarbonil C_{1-7} alchil", în contextul prezentei descrieri, se referă la cel puțin o grupă C_{1-7} alcoxi, având semnificațiile definite aici, atașată la radicalul molecular inițial printr-o grupă C_{1-7} alchil, având semnificațiile definite aici.

Termenul "substituit", în contextul prezentei descrieri, utilizat în asociere cu diverse reziduuri se referă la substituenți de halogen, cum ar fi fluor, clor, brom, iod sau C_{1-7} alchil, C_{3-7} cicloalchil, halo C_{1-7} alchil, hidroxi, amino, C_{1-7} alcoxi, C_{1-7} acil C_{1-7} alchilamino, amino C_{1-7} alchil, nitro, cian, tiol sau metilsulfonil substituenți. Mai preferați sunt substituenții: halogen, C_{1-7} alchil, halo C_{1-7} alchil, hidroxi, amino, C_{1-7} alcoxi și metilsulfonil. Într-o grupă de substituenți preferați sunt incluși unul sau doi substituenți C_{1-7} alchil, în special unul sau doi substituenți C_{1-3} alchil, în special selectați dintre metil și etil substituenți.

Grupele "substituie" pot conține 1 până la 3, de preferință 1 sau 2 din substituenții menționați anterior.

Termenul "inel heterociclic cu 5-6 membri" în contextul prezentei descrieri se referă la un ciclu saturat, parțial saturat sau aromatic cu 5 sau 6 atomi în ciclu, dintre care 1-4 atomi sunt heteroatomi selectați dintr-o grupă constând din N, O și S. Exemplele reprezentative de inel heterociclic cu 5-6 atomi includ, nefiind exhaustive, inele de pirazolil, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, pirimidinil, piridinil, tetrazolil, piperazinil, furanil, morfolinil, piperidinil, pirolidinil, tiazolil, izoxazolil, pirazinil tetrahidropiraniil, 1,2,4-oxadiazolil, oxazolil, imidazolil, indolil și 4,5-dihidroimidazolil.

Termenul "inel heterociclic cu 5-12 membri" în contextul prezentei invenții se referă la un inel monociclic sau biciclic saturat, parțial saturat sau aromatic cu 5 până la 12 atomi în ciclu, dintre care 1-5 atomi sunt heteroatomi selectați din grupa constând din N, O și S. Exemplele reprezentative de inel heterociclic cu 5-12 atomi, includ exemplele prezentate anterior și adițional, dar nefiind exhaustive, inele de indazolil, pirazol[1,5-a]pirimidinil, benzo[d]imidazolil, imidazo[4,5-b]piridinil, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolil și benzofuranil.

Termenul "inel carbociclic cu 5-12 atomi" în contextul prezentei descrieri se referă la un ciclu saturat, parțial saturat sau aromatic cu 5 până la 12 atomi în ciclu constând doar din atomi de carbon. Exemplele reprezentative de inel carbociclic cu 5-12 atomi includ, nefiind exhaustive, inele de fenil, naftil și ciclohexil.

Definiția formulei (I), prezentate anterior, include toți stereoizomerii posibili ai compușilor, inclusiv izomerii geometrice, de exemplu, izomerii Z și E (izomeri cis și izomeri trans) și izomerii optici, de exemplu, diastereomerii și enantiomerii, precum și toți esterii promedicamente, de exemplu, esterii fosfat și esterii carbonat, și izotopii. Mai mult decât atât, invenția include în domeniul său atât izomerii individuali, cât și orice amestecuri ale acestora, de exemplu, amestecuri racemice. Izomerii individuali pot fi obținuți folosind formele izomere corespunzătoare ale materialului inițial sau pot fi separați după prepararea compusului final prin metode uzuale de separare. Pentru separarea izomerilor optici, de exemplu a enantiomerilor, din amestec pot fi utilizate metodele uzuale de separare, de exemplu, cristalizarea fracționată.

Compușii, conform invenției, pot fi administrați la un pacient în cantități terapeutice eficiente, care variază de obicei de la circa 0,1 până la circa 2000 mg pe zi în funcție de vârstă, greutate, etnie, starea pacientului, boala care urmează a fi tratată, calea de administrare și de ingredientul activ folosit. Compușii, conform prezentei invenții, pot fi formulați în forme de dozare folosind principiile cunoscute în domeniu. Compusul poate fi administrat la un pacient solitar sau în combinație cu excipienți farmaceutici adecvați sub formă de tablete, granule, capsule, supozitoare, emulsii, suspensii sau soluții. Selectarea ingredientelor potrivite pentru compoziție este o rutină pentru un specialist în domeniu. De asemenea pot fi utilizați purtători, solvenți, ingrediente pentru formare de geluri, ingrediente pentru formarea dispersiilor, antioxidanți, culori, edulcoranți, compuși de umectare și alte ingrediente folosite în mod normal în acest domeniu tehnologic.

Compozițiile cu conținut de compus activ pot fi administrate enteral sau parenteral, fiind preferată calea orală. Conținutul de compus activ în compoziție constituie de la circa 0,5 până la 100% , de preferință de la circa 0,5 până la aproximativ 20% din greutatea totală a compoziției.

- 5 Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați la un subiect ca ingredient activ unic sau în combinație cu unul sau mai multe alte ingrediente active pentru tratamentul unei anumite boli, de exemplu, al cancerului.

Prezenta invenție va fi explicată mai detaliat prin următoarele experimente și Exemple. Experimentele și exemplele sunt prezentate doar în scopuri ilustrative și nu limitează scopul invenției definit în revendicări.

10 Experimente

1. Inhibarea FGFR1 și altor kinaze

Metode

Testul FGFR1

- 15 Compușii au fost studiați în testul TR-FRET cu FGFR1 kinază. Pentru testare s-au utilizat 5 ng de FGFR1 [Upstate, SUA] kinază. Compusul a fost incubat cu kinaza pentru 30 de minute la temperatura camerei. După incubare se adaugă amestecul de substrat [40 nM Ultra light poli GT (Perkin Elmer, SUA) și 13 μ M ATP (Sigma)]. Reacția menționată se stopează prin adăugarea a 40 mM EDTA după 30 min de reacție a kinazei. Anticorpul antifosfo-tirozină [Perkin Elmer, SUA] Eu-marcant se adaugă în cantitate de 0,5 nM și se măsoară emisia de fluorescență la 615 nm/665 nm [excitație la 340 nm].
- 20 Compușii au fost inițial studiați la concentrații de 100 nM și 1 μ M. Compușii cu inhibare >50% la 100 nM de FGFR1 au fost luați pentru studiile complete de influență a dozei asupra eficienței. Concentrația finală de DMSO în test a constituit 1%. Pentru determinarea IC₅₀, 1/3 de diluție în serie s-a obținut din soluția inițială de 20 mM DMSO. 2 μ l din această soluție au fost transferate în godeurile de testare conținând 20 μ l de amestec de reacție [volumul total de reacție 20 μ l].
- 25 Fluorescența s-a măsurat în Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. IC₅₀ s-a determinat prin introducerea datelor privind relația doză-răspuns pe curbă sigmoidă ajustată utilizând GrafPad Prism Software V5.

Testul c-Met

- 30 Compușii au fost studiați în testul TR-FRET cu c-Met kinază. Pentru testare s-au utilizat 0,1 ng de c-Met kinază [preparată în laborator]. Compusul a fost incubat cu kinaza pentru 60 min la temperatura camerei. După incubare se adaugă amestecul de substrat [40 nM Ultra light poli GT (Perkin Elmer, USA) și 10 μ M ATP (Sigma)]. Reacția menționată se stopează prin adăugarea a 40 mM EDTA după 30 min de reacție a kinazei. Anticorpul antifosfo-tirozină [Perkin Elmer, USA] se adaugă în cantitate de 0,5 nM și se măsoară emisia de fluorescență la 615 nm/665 nm [excitație la 340 nm].
- 35 Compușii au fost inițial studiați la concentrații de 100 nM și 1 μ M. Compușii cu inhibare >50% la 100 nM de c-Met au fost luați pentru studiile complete privind relația doză-răspuns. Concentrația finală de DMSO în test a constituit 1%. Pentru determinarea IC₅₀, 1/3 de diluție în serie s-a obținut din soluția inițială de 20 mM DMSO. 2 μ l din această soluție au fost transferate în godeurile de testare conținând 20 μ l de amestec de reacție [volumul total de reacție 20 μ l].
- 40 Fluorescența s-a măsurat în Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. IC₅₀ s-a determinat prin introducerea datelor privind relația doză-răspuns pe curbă sigmoidă ajustată, utilizând GrafPad Prism Software V5

Rezultate

- 45 Activitatea enzimatică și selectivitatea compușilor selectați ai prezentei invenții pe diferite kinaze este prezentată în Tabelul 1. Compușii, conform prezentei invenții, s-au dovedit a fi inhibitori puternici și selectivi ai kinazei FGFR.

Tabelul 1. Inhibarea FGFR1 și c-Met kinazei

Compusul	Inhibarea (%) FGFR1 la 1000 nM	IC ₅₀ la inhibarea FGFR1 (nM)	Inhibarea (%) c-Met la 1000 nM
Exemplul 5	95	12	7
Exemplul 22	99	3.8	5
Exemplul 25	93	34	12
Exemplul 26	93	21	2

Exemplul 30	94	16	1
Exemplul 38	88	33	0
Exemplul 47	99	7	10
Exemplul 49	98	3.4	9
Exemplul 69	87	22	-2
Exemplul 70	99	10	0
Exemplul 72	98	32	11
Exemplul 82	96	16	15
Exemplul 83	95	37	5
Exemplul 112	97	1.8	0
Exemplul 119	94	83	23
Exemplul 123	94	61	0
Exemplul 127	91	62	10
Exemplul 131	99	1.3	15
Exemplul 133	97	14	0
Exemplul 134	92	98	0
Exemplul 142	91	48	0
Exemplul 152	79	7.3	0
Exemplul 155	89	62	1
Exemplul 158	95	22	12
Exemplul 169	89	94	nd
Exemplul 170	92	59	nd
Exemplul 178	86	14.9	nd
Exemplul 190	96	4.3	nd
Exemplul 204	98	20	nd
Exemplul 217	91	10,4	nd
Exemplul 241	97	2,9	nd
Exemplul 244	98	14	nd
Exemplul 280	80	90	nd
Exemplul 281	96	9	nd
Exemplul 220	97	3,4	nd
Exemplul 289	94	32	nd
Exemplul 294	99	9,3	nd
Exemplul 319	97	18	nd
Exemplul 322	92	65,8	nd
Exemplul 259	92	45	nd

nd = nu s-a determinat

Prepararea compușilor prezentei invenții este ilustrată în exemplele ce urmează.

Exemple

Datele CLMS au fost înregistrate în modul +ve, cu excepția cazului în care s-a menționat altfel.

5 Exemplul intermediar 1.

N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamină

a) 2-(4-Brom-1H-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetiltanamină

La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) în DMF se adaugă K_2CO_3 (11.75 g, 85.03 mmol, 2.5 eq.) și 2-clor-*N,N*-dimetiltanamină HCl (7.35 g, 51 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu DCM (3 ? 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține un reziduu brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 1% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 86% (6,4 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.15 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 218.09; Masa observată: 219.8[M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.439 min).

b) *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamină

La o soluție degazată (barbotare cu N_2) de compus intermediar din Exemplul 1(a) (10 g, 45.85 mmol) în 1,4-dioxan (50 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (17.47 g, 68.78 mmol, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (1.87 g, 2.29 mmol, 0.05 eq.) și acetat de potasiu (11.23 g, 114.6 mmol, 2.5 eq.). Amestecul se încălzește la 100° C într-un tub închis etanș timp de 12 ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se filtrează pe un strat de Celite. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul (7.0 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 265.16; Masa observată: 266.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.09 min).

Exemplul intermediar 2.

4-(2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolină

Compusul se sintetizează utilizând metoda descrisă în Exemplul 1.

CL-MS (ESI): Masa calculată: 307.2; Masa observată: 308.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.11 min).

Exemplul intermediar 3.

1-Fluor-4-iod-2-nitrobenzen

La o soluție de 1-fluor-2-nitrobenzen (5 g, 35.43 mmol) în acid triflic (15.6 ml, 177.15 mmol, 5 eq.) la 0°C se adaugă în porții *N*-iodsuccinimidă (9.57 g, 42.5 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h. Amestecul se stinge prin adăugarea apei și se extrage cu dietil eter (3 ? 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, tiosulfat de sodiu apos, o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduu brut se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 5% acetat de etil în hexan), se obține compusul cu un randament de 66% (6.2 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (dd, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H).

Exemplul intermediar 4.

4-Fluor-3-nitrobenzaldehydă

Un amestec de nitrare (acid sulfuric 40 ml + acid azotic 5.5 ml) se adaugă în picături la 4-fluorbenzaldehydă (10 g, 80.57 mmol) la o temperatură de 0°C și amestecul se agită la 5°C timp de 20 min și la temperatura camerei timp de 1 h. Amestecul se stinge prin adăugarea gheață pisată. Precipitatul format se usucă în vid, se spală repetat cu apă, se obține o substanță solidă. Substanța solidă se usucă în vid, se obține produsul cu un randament de 77% (10.5 g).

1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.04 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

Exemplul intermediar 5.

4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

La o soluție de piperidin-4-ol (3.5 g, 34.6 mmol) în CH₂Cl₂ (50 ml) la temperatura de 0°C se adaugă Boc₂O (11.3 g, 51.9 mmol, 1.5 eq.) și Et₃N (7.2 ml, 51.9 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h, se stinge și se extrage analogic Compusului intermediar Exemplul 1(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (7.0 g).

b) *tert*-Butil 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilat

Compusul din Exemplul intermediar 5(a) (7 g, 34.7 mmol) se dizolvă în CH₂Cl₂ (70 ml) la temperatura de 0°C și se adaugă Et₃N (10 ml, 69.4 mmol, 2 eq.) și clorură de metansulfonil (2.7 ml, 34.7 mmol, 1 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul anterior. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (6.7 g).

c) *tert*-Butil 4-(4-brom-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

La o soluție răcită de compus din Exemplul intermediar 5(b) (6.7 g, 23.9 mmol) în DMF (50 ml) se adaugă NaH (2.8 g, 119 mmol, 5 eq.) și 4-brom-1H-pirazol (2.8 g, 19.1 mmol, 0.8 eq.) și se

agită la o temperatură de 80°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage cu acetat de etil (3 ? 100 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (8.0 g).

5 d) *terf*-Butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

La o soluție (barbotată cu N₂) de compus din Exemplul intermediar 5(c) (8 g, 24.2 mmol) în 1,4-dioxan (100 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (7.36 g, 29 mmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (2 g, 2.42 mmol, 0.1 eq.) acetat de potasiu (8 g, 82.4 mmol, 3.4 eq.), utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se
10 purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 10% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 59% (5.4 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 377.29; Masa observată: 378.3 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 1.83 min).

Exemplul intermediar 6.

15 4-Azido-2-metilbutan-2-ol

a) 4-Brom-2-metilbutan-2-ol

La o soluție răcită de etil 3-brompropanoat (0.5 g, 2.8 mmol) în dietil eter (50 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă în picături bromură de metil magneziu (0.98 g, 8.3 mmol, 3 eq.) timp de 5 min și amestecul se lasă sub agitare până când CSS arată absența completă a materialului
20 inițial. Amestecul se stinge și se extrage analogic Compusului intermediar Exemplul 5(c). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (0.4 g).

b) 4-Azido-2-metilbutan-2-ol

La un amestec de 4-brom-2-metilbutan-2-ol (0.4 g, 2.4 mmol) și trietilamină (1 ml, 7 mmol, 3 eq.) în CH₂Cl₂ (15 ml) se adaugă azidă de sodiu (0.47 g, 7 mmol, 3 eq.) în H₂O (5 ml) și amestecul
25 se lasă peste noapte. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu CH₂Cl₂ (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut cu un randament de 65% (0.2 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.39 (br s, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 1.15 (t, 2H), 1.23-1.04 (m, 6H).

30 Exemplul intermediar 7.

Azidociclopentan

La o soluție de iodciclopentan (0.5 g, 2.55 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă azidă de sodiu apoasă (0.33 g, 5.1 mmol). Amestecul se agit la temperatura camerei timp de 10 min și apoi se agit la o temperatură de 80°C peste noapte. Amestecul se extrage cu dietil eter (3 ? 50 ml) și
35 stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut cu un randament de 64% (0.18 g), care se utilizează direct în etapa următoare. FTIR (pur): ν 3448, 2471, 2100, 1671, 1498, 1438, 1383, 1256, 1094, 865 cm⁻¹.

Exemplul intermediar 8.

40 (Azidometil)ciclobutan

La o soluție de (brommetil)ciclobutan (0.5 g, 3.35 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă azidă de sodiu apoasă (0.43 g, 6.7 mmol). Amestecul se agit la temperatura camerei timp de 10 min, urmată de agitare la o temperatură de 80°C peste noapte. Amestecul se extrage analogic Exemplului anterior. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de
45 54% (0.2 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.66-3.53 (m, 2H), 2.66-2.21 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 4H).

Exemplul intermediar 9.

1-(Ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

50 a) 4-Brom-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol

La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (0.1 g, 0.68 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă K₂CO₃ (0.19 g, 1.36 mmol, 2 eq.) și (brommetil)ciclopropan (92 mg, 0.68 mmol, 1 eq.). Amestecul se agit la temperatura camerei timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage analogic Compusului intermediar Exemplul 5(c). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (0.15 g).

55 b) 1-(Ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

La o soluție degazată (barbotare cu N₂) de compus din Exemplul intermediar 9(a) (0.15 g, 0.75 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0.23 g, 0.9 mmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.15 mmol, 0.2 eq.) și acetat de potasiu (0.25 g, 2.55 mmol, 3.4 eq.) utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin

distilare, se obține un reziduu brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul brut cu un randament de 81% (0.15 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 248.13; Masa observată: 249.2 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 1.58 min).

5 Exemplul intermediar 10.

Acidul 2-morfolinacetic

a) Etil 2-morfolinacetat

10 La o soluție de etil 2-cloracetat (0.5 g, 5.74 mmol) în DMF (70 ml) la o temperatură de 10°C se adaugă K₂CO₃ (1.98 g, 14.34 mmol, 2.5 eq.) și 1-metilpiperazină (1.05 g, 8.6 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(c). Solventul se elimină prin distilare și reziduu brut se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul brut cu un randament de 74% (0.74 g).

15 CL-MS (ESI): Masa calculată: 173.2, Masa observată: 174.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

b) Acidul 2-morfolinacetic

O soluție de etil 2-morfolinacetat (1.8 g, 11.44 mmol) în 8 N HCl (5 ml) se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 12 h. Amestecul se concentrează, se obține produsul cu un randament de 64% (0.9 g).

20 CL-MS (ESI): Masa calculată: 145.16; Masa observată: 146.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul intermediar 11.

4-Azido-1-metilpiperidină

a) 1-Metilpiperidin-4-il metansulfonat

25 1-Metilpiperidin-4-olul (4 g, 34.7 mmol) se dizolvă în CH₂Cl₂ (70 ml) la 0°C, urmată de adăugarea Et₃N (10 ml, 69.4 mmol, 2 eq.) și clorurii de metansulfonil (2.7 ml, 34.7 mmol, 1 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (6.7 g).

b) 4-Azido-1-metilpiperidină

30 La o soluție de compus din Exemplul intermediar 11(a) (2.1 g, 10.9 mmol) în DMF (30 ml) se adaugă azidă de sodiu (1 g, 16.32 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la o temperatură de 60°C timp de 12 h. Amestecul apoi se stinge cu apă și se extrage cu dietiliter (3 ? 100 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul (1.3 g).

35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.49-3.37 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.18-2.09 (m, 2H) 1.93-1.85 (m, 2H) 1.72-1.60 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 140.1; Masa observată: 141.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.13 min).

Exemplul intermediar 12.

1-Izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

40 a) 4-Brom-1-izopropil-1H-pirazol

La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) în DMF (70 ml) se adaugă K₂CO₃ (11.83 g, 85.6 mmol, 2.5 eq.) și 2-bromopropan (6.3 g, 51.36 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare și reziduu brut se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 20% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 89% (5.8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 1.38 (d, 6H).

b) 1-Izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

50 La o soluție degazată (barbotare cu N₂) de compus din Exemplul intermediar 12(a) 4-brom-1-izopropil-1H-pirazol (1.5 g, 7.9 mmol) în 1,4-dioxan (30 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3 g, 11.84 mmol, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (0.64 g, 0.79 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (1.93 g, 19.74 mmol, 2.5 eq.), utilizând metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 67% (1.2 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 236.12; Masa observată: 237.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.41 min).

55 Exemplul intermediar 13.

1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

a) 4-Brom-1-etil-1H-pirazol

La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) în DMF se adaugă K₂CO₃ (11.75 g, 85.03 mmol, 2.5 eq.) și iodetan (8 g, 51 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp

de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(c). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 84% (5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1.37 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 175.03; Masa observată: 177.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.56 min).

b) 1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

La o soluție degazată (barbotare cu N₂) de 4-brom-1-etil-1H-pirazol (2 g, 11.42 mmol) în 1,4-dioxan (30 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4.35 g, 17.14 mmol, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (0.93 g, 1.14 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (2.79 g, 28.55 mmol, 2.5 eq.), utilizând metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 88% (2.2 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 222.09; Masa observată: 223.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.83 min).

Exemplul intermediar 14.

2-Chlor-5-iod-3-nitropiridină

a) 5-Iod-3-nitropiridin-2-amină

La o soluție de 3-nitropiridin-2-amină (1.2 g, 8.63 mmol) în acid acetic (5 ml), apă (1 ml) și acid sulfuric (0.2 ml) se adaugă periodic acid (0.4 g, 1.72 mmol, 0.2 eq.) și amestecul se agită la temperatura de 90°C timp de 15 min. Se adaugă în porții iod (0.87 g, 3.45 mmol, 0.4 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 1 h. Amestecul se stinge prin adăugarea apei și se extrage cu etil acetat (3 × 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu tiosulfat de sodiu apos, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 57% (1.3 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.04 (br s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 265.01; Masa observată: 265.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.36 min).

b) 2-Chlor-5-iod-3-nitropiridină

La o soluție de 5-iod-3-nitropiridin-2-amină (1.3 g, 4.9 mmol) în HCl concentrat la 0°C se adaugă nitrit de sodiu (6.73 g, 97.13 mmol, 20 eq.) urmată de adăugarea în etape a clorurii de cupru(I) (0.5 g, 4.9 mmol, 1 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul de reacție se toarnă apoi într-un amestec de hidroxid de amoniu și apă (1:1) și se extrage cu etil acetat (3 × 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu tiosulfat de sodiu apos, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 43% (0.6 g).

Exemplul intermediar 15.

Acidul 2-(4-etilpiperazin-1-il) acetic

a) Etil 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetat

La o soluție de 1-metilpiperazină (1 g, 8.771 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K₂CO₃ (265 mg, 21.927 mmol, 2.5 eq) și etil 2-bromoacetat (167 mg, 13.15 mmol, 1.5 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h, se stinge și extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 76,4% (1.3 g).

b) Acidul 2-(4-etilpiperazin-1-il) acetic

O soluție de metil 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetat (1.3 g, 6.50 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95°C timp de 16 h și se concentrează cu o pompă de vid. Amestecul se stinge cu o soluție de bicarbonat de sodiu și se extrage cu acetat de etil (3 × 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 54,5% (0.6 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 158.0; Masa observată: 159.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.102 min).

Exemplul intermediar 16.

N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida

La o soluție de bromoetanol (1 g, 8.06 mmol) în DCM se adaugă clor sulfonil izocianat (1.13 g, 8.06 mmol) în DCM și această soluție se adaugă în picături timp de 2 min la ciclopropil amină (0.552 g, 0.009 mmol) și trietilamină (1 ml, 0.007 mmol) în DCM și se agită la temperatura camerei timp de 1 h. Amestecul se stinge cu o soluție 0,2 M HCl și se extrage cu DCM (3 × 150 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 48% (0,8 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.15-8.14 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 4H).

Exemplul intermediar 17.

N-(1H-pirazol-4-il)acetamidă

Anhidrida acetică (0.7 ml, 8.433 mmol.) se adaugă în picături la o temperatură de 0°C la 1H-pirazol-4-amină (0.7 g, 8.433 mmol). Amestecul se agită timp de 30 min la temperatura camerei și se stinge prin adăugarea gheții fărâmițate. Amestecul se extrage cu acetat de etil. Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 54%. (0.6 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 125.0; Masa observată: 126.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.115 min).

Exemplul intermediar 18.

Acidul 2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetic

a) Etil 2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetat

La o soluție de 1H-1, 2,4-triazol (2 g, 29.9 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K₂CO₃ (12.3 g, 88.9 mmol, 3eq.) și etil 2-bromoacetat (4.8 g, 29.9 mmol, 1 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 65% (3 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 155.0; Masa observată: 156.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.113 min).

b) Acidul 2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetic

O soluție de compus din Exemplul intermediar 18(a) (3 g, 19.35 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp 16 h și se concentrează cu o pompă de vid. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 62%. (1,5 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 127.0; Masa observată: 128.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.24 min).

Exemplul intermediar 19.

a) Etil 2-(pirolidin-1-il) acetat

La o soluție de pirolidină (1.2 g, 16.3 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K₂CO₃ (5.63 g, 40.7 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-bromoacetat (1.73 g, 24.4 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 80% (2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 157.2; Masa observată: 158.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.2 min).

b) Acidul 2-(pirolidin-1-il) acetic

O soluție de etil 2-(pirolidin-1-il)acetat (2 g, 12.7 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp 16 h. Amestecul se concentrează, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 91% (1,5 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 129.1; Masa observată: 130.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul intermediar 20.

Acidul 2-morfolinacetic

a) Etil 2-morfolinacetat

La o soluție de morfolină (1.4 g, 16.3 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K₂CO₃ (5.63 g, 40.7 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-bromoacetat (4.07 g, 24.4 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 71,4% (2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 173.2; Masa observată: 174.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

b) Acidul 2- morfolinacetic

O soluție de etil 2-morfolinacetat (1 g, 57.8 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 96,3% (0,8 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 145.16; Masa observată: 146.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul intermediar 21.

Acidul 2-(piperidin-1-il) acetic

a) Etil 2-(piperidin-1-il) acetat

La o soluție de piperidină (3.4 g, 40.7 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (14 g, 101.0 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-cloracetat (4.83 ml, 48.9 mmol, 1.2 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 72% (5 g).

5 CL-MS (ESI): Masa calculată: 171.1; Masa observată 172.3 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.1 min).

b) Acidul 2-(piperidin-1-il) acetic

O soluție de etil 2-(piperidin-1-il)acetat (1 g, 5.84 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se stinge și se extrage Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 95% (0,8 g).

10 CL-MS (ESI): Masa calculată: 143.1; Masa observată 144.4 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul intermediar 22.

15 Acidul 2-(3, 5-dimetilpiperazin-1-il) acetic

a) Etil 2-(3, 5-dimetilpiperazin-1-il) acetat

La o soluție de 2, 6-dimetilpiperazină (500 mg, 4.378 mmol, 1.0 eq) în THF se adaugă K_2CO_3 (1.2 g, 8.75 mmol, 2.2 eq.) și etil 2-bromoacetat (731 mg, 4.378 mmol, 1 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 34% (0.3 g).

20 CL-MS (ESI): Masa calculată: 200.0; Masa observată: 201.0 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.102 min).

b) Acidul 2-(3, 5-Dimetilpiperazin-1-il) acetic

25 Te soluție of te compus of Exemplul intermediar 22(a) (300 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) in 8 N HCl se agită la 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 96% (250 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 172.0; Masa observată: 173.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.094 min).

30 Exemplul intermediar 23.

Acidul 2-(4-(terț-butoxicarbonil) piperazin-1-il) acetic

a) terț-Butil 4-(2-etoxi-2-oxoetil) piperazine-1-carboxilat

La o soluție de terț-butil piperazine-1-carboxilat (2.9 g, 10.7 mmol, 1.0 eq) în THF se adaugă carbonat de potasiu (2.96 g, 21.0 mmol, 2 eq) și etil 2-bromoacetat (1.58 g, 10.7 mmol, 1 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 51% (1.5 g).

b) Acidul 2-(4-(terț-butoxicarbonil) piperazin-1-il) acetic

La o soluție de compus din Exemplul intermediar 23(a) (1.5 g, 5.51 mmol) in metanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (0.8 g, 22.0 mmol, 4 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul se concentrează și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(c). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 76% (1 g).

35 CL-MS (ESI): Masa calculată: 244.29; Masa observată: 145.1 $[M-Boc+H]^+$ (temperatura camerei: 0.102 min).

45 Exemplul intermediar 24.

a) Etil 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetat

La o soluție de 1-etilpiperazină (1 g, 8.771 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (3 g, 21.927 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-brom acetat (2.19 g, 13.156 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca in Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 76,4% (1.3g).

b) Acidul 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetic

O soluție of etil 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetat (1.3 g, 6.50 mmol, 1.0 eq) in 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează cu o pompă de vid, se stinge și se extrage ca in Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 54,5% (0.6 g).

55 Exemplul intermediar 25.

1-Izopropil-4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

a) 4-Brom -1-izopropil-1H-pirazol

La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (5 g, 34.24 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (11.83 g, 85.60 mmol, 2.5 eq.) și 2-brom propan (6.31 g, 51.36 mmol, 1.5 eq.) Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 76,9% (5,0 g).

5 b) 1-Izopropil-4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

La o soluție (barbotare cu N_2) de 4- brom-1-izopropil-1H-pirazol (1,5 g, 7.894 mmol) în 1,4 dioxan (15 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3.0 g, 11.84 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.644 g, 0.784 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (1.93 g, 19.73 mmol, 2.5 eq.), utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 15% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 66,6% (1.2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 236.17; Masa observată: 237.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.4 min).

Exemplul intermediar 26.

15 Acidul 2-(piperidin-1-il) acetic

a) Etil 2-(piperidin-1-il) acetat

La o soluție de piperidină (1.5 g, 17.61 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (6.08 g, 44.02 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-cloracetat (3.23 g, 26.42 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu randamentul de 80% (2,4 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 171.1; Masa observată: 172.3 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.1-0.2 min).

b) Acidul 2-(piperidin-1-il) acetic

O soluție de etil 2-(piperidin-1-il) acetat (2.4 g, 14.0 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează cu o pompă de vid, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 60% (1,2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 143.1; Masa observată: 144.4 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.21 min).

30 Exemplul intermediar 27.

Acidul 2-morfolinacetic

a) Etil 2-morfolinacetat

La o soluție de morfolină (0.5 g, 5.739 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (1.98 g, 14.34 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-cloracetat (1.05 g, 8.60 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 73,9% (0.735g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 173.21; Masa observată: 174.0 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.1-0.4 min).

b) Acidul 2-morfolinacetic

O soluție de etil 2-morfolinacetat (0.73 g, 4.24 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează cu o pompă de vid, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 60% (0,37 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 145.1; Masa observată: 146.3 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.28 min).

Exemplul intermediar 28.

Acidul 2-(pirolidin-1-il) acetic

a) Etil 2-(pirolidin-1-il) acetat

La o soluție de pirolidină (0.9 g, 12.65 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (4.37 g, 31.62 mmol, 2.5 eq.) și etil 2-cloracetat (2.32 g, 18.98 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 94,7% (1,8 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 157.2; Masa observată: 158.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.2-0.3 min).

55 b) Acidul 2-(pirolidin-1-il) acetic

O soluție de etil 2-(pirolidin-1-il) acetat (1.8 g, 11.95 mmol, 1.0 eq) în 8 N HCl se agită la o temperatură de 95° C timp de 16 h. Amestecul se concentrează cu o pompă de vid, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 15(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 54% (1,4 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 129.1; Masa observată 130.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul intermediar 29.

2-Metil-4-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) butan-2-ol

5 a) 4- brom -2-metilbutan-2-ol

La o soluție de metil 3-brom propanoat (5.0 g, 29.94 mmol și 1.0 eq) în THF uscat se adaugă bromură de metil magneziu la 0° C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(c). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut obținut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan). Randamentul constituie 48,9% (2.4 g).

10 CL-MS (ESI): Masa calculată: 167.0; Masa observată 167.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.8-1.0 min).

b) 4-(4- brom -1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol

15 La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (1 g, 6.84 mmol, 1.0 eq) în DMF se adaugă K_2CO_3 (2.3 g, 17.1 mmol, 2.5 eq.) și 4-brom-2-metilbutan-2-ol (1.7 g, 10.27 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 60% (0.9 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată 233.0; Masa observată 235.0 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.64 min).

20 c) 2-Metil-4-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) butan-2-ol

La o soluție degazată (barbotare cu N_2) de compus din Exemplul intermediar 29(b) (0.5 g, 2.16 mmol) în 1,4-dioxan (5 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0.824 g, 3.24 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1766 g, 0.216 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (0.529 g, 5.40 mmol, 2.5 eq.), utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare, se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 15% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 49.6% (0.3 g).

25 CL-MS (ESI): Masa calculată: 280.1; Masa observată: 281.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.8 min).

Exemplul intermediar 30.

30 terț-Butil 3-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) pirolidin-1-carboxilat

a) terț-Butil 3-(metilsulfonil) pirolidin-1-carboxilat

La o soluție de terț-butil 3-hidroxipirolidin-1-carboxilat (1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq) în DCM (10 ml) se adaugă TEA (1.08 g, 10.68 mmol, 2.0 eq) și DMAP (65 mg, 0.53 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 15 min. Apoi se adaugă clorură de metansulfonil (0.730g, 6.41 mmol, 1.2eq) și amestecul se agită peste noapte. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 71.4% (1.0 g).

b) terț-Butil 3-(4- brom -1H-pirazol-1-il) pirolidin-1-carboxilat

40 La o soluție de 4-brom-1H-pirazol (0.65 g, 4.42 mmol) în DMF se adaugă hidrură de sodiu la temperatura de 0° C (0.159 g, 6.6 mmol, 1.5 eq.) și compusul din Exemplul intermediar 30(a) (1.1 g, 4.42 mmol, 1.0 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 1% metanol în DCM) se obține produsul cu un randament de 61,5% (0.85 g).

45 c) terț-Butil 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) pirolidin-1-carboxilat

La o soluție degazată (barbotare cu N_2) de compus din Exemplul intermediar 30 (b) (0.850 g, 2.68 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0.819 g, 3.22 mmol, 1.2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.218 g, 0.268 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (0.788 g, 8.04 mmol, 3.0 eq.), utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 84.5% (0.82 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 363.2; Masa observată: 364.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.73 min).

55 Exemplul intermediar 31.

4-(4-Fluor-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol

O soluție de 4- brom-1-fluor-2-nitrobenzen (2 g, 9.095 mmol) în 1,4-dioxane (20 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.27 g, 10.91 mmol, 1.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (2.89 g,

27.27 mmol, 3.0 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 15 min. Se adaugă succesiv $\text{Pd}(\text{PF}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.638 g, 0.909 mmol, 0.1 eq.) și amestecul se degazează ulterior timp de 15 min și apoi se încălzește la o temperatură de 90° C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(c). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut obținute se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40-50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 79% (1.6 g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.32-8.26 (m, 2H), 8.0-7.97 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H).

Exemplul intermediar 32.

1-Ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

a) 1-Ciclopentil-4-iodo-1H-pirazol

La o soluție de 4-iod-1H-pirazol (5 g, 25.78 mmol, 1.0 eq.) în DMF (25 ml) se adaugă K_2CO_3 (8.908 g, 64.45 mmol, 2.5 eq.) și brom ciclopentan (4.96 g, 33.51 mmol, 1.3 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 89.5%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H). LC-MS (ESI): Masa calculată: 262; Masa observată: 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.57 min).

b) 1-Ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

La o soluție degazată (barbotare cu N_2) de 1-ciclopentil-4-iod-1H-pirazol (6.0 g, 22.90 mmol) în DMSO (60 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8.312 g, 34.35 mmol, 1.5 eq.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.529 g, 0.45 mmol, 0.02 eq.) și acetat de potasiu (4.494 g, 45.80 mmol, 2.0 eq.), utilizand metoda din Exemplul intermediar 1(b). Solventul se elimină prin distilare, se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 15% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 48% (2.89 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 12H).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 262; Masa observată: 262.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.54 min).

Exemplul intermediar 33.

terț-Butil (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbammat

La o soluție de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amină (0.33 g, 1.5 mmol) în CH_2Cl_2 (5 ml) la o temperatură de 0° C se adaugă Boc_2O (0.33 g, 1.5 mmol, 1 eq.) și Et_3N (0.62 ml, 4.5 mmol, 3 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul intermediar 5(a). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (0.48 g).

Exemplul 1

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) 1-brom-3,5-dinitrobenzen

La o soluție de 1,3-dinitrobenzen (25 g, 0.149 mol) în acid sulfuric concentrat (100 ml) at 0° C se adaugă în porții timp de 30 min 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoină (31.75 g, 0.111 mol, 0.75 eq.). Amestecul se agită timp de 12 la temperatura camerei și se stinge prin adăția gheții mărunțite. Precipitatul format se filtrează și se spală repetat cu apă, se obține o substanță solidă. Substanța solidă se usucă în vid, se obține produsul cu un randament de 87% (32 g).

b) 3-brom -5-nitroanilină

La o soluție de 1-brom-3,5-dinitrobenzen (20 g, 80.97 mmol) în acid acetic (120 ml) la o temperatură de 90° C se adaugă treptat în porții timp de 30 min pulbere de fier (11.3 g, 202.4 mmol, 2.5 eq) (atenție: reacție puternic exotermă). După adăție completă, amestecul se stinge prin adăția gheții mărunțite. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă rece, se obține o substanță solidă de culoare portocalie. Substanța solidă se usucă sub vid, rezultă produsul cu un randament de 80% (14 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.55 (br s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

c) *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă

Anhidrida acetică (14 ml) se adaugă în picături la 0° C la 3-brom-5-nitroanilină (14 g, 64.5 mmol). Amestecul se agită timp de 30 min temperatura camerei și apoi se stinge prin adăția de gheață mărunțită. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă rece, rezultă o substanță solidă de culoare albă. Substanța solidă se usucă sub vid, se obține produsul cu un randament de 78% (13 g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.54 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H).

d) *N*-(2',4'-difluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (1 g, 3.86 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acidul 2,4-difluorfenilboronic (0.727 g, 4.63 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă succesiv Pd(dppf)Cl₂ (0.627g, 0.769 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.22 g, 11.5 mmol, 3.0 eq.) și amestecul se degazează ulterior timp de 5 min și apoi se încălzește la o temperatură de 90° C timp de 2 h. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare sub o presiune redusă și reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 80% (0.9 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.63 (s, 1H), 8.7-8.69 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.8-7.67 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

e) *N*-(5-amino-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de *N*-(2',4'-difluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă (4 g, 13.7 mmol) în metanol (30 ml) și acetat de etil (15 ml) se adaugă 10% Pd/C (400 mg, 0.1 eq.) și vasul de reacție se purjează cu azot timp de 5 min. Amestecul apoi se hidrogenizează cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează sub presiune redusă, rezultă compusul cu un randament de 89% (3.2g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77 (br s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.2-7.15 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 8.86 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H).

f) *N*-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

O soluție de *N*-(5-amino-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă (3.0 g, 11.44 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (2.52 g, 11.44 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.663 g, 11.44 mmol, 1.0 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 130° C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare sub presiune redusă și reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 45% (2.4 g).

g) *N*-(5-(2-amino-4-bromfenilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de *N*-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă (3.2 g, 6.92 mmol) în THF (30 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (3.7 g, 69.22 mmol, 10 eq.) în apă (15 ml) și zinc (4.53 g, 69.22 mmol, 10 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 6 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare sub presiune redusă, se obține produsul cu un randament de 87% (2.6 g).

h) *N*-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 1(g) (2.6 g, 6.01 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la 100 °C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare sub presiune redusă și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare sub presiune redusă, se obține produsul cu un randament de 60% (1.6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 3 H), 7.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

i) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 1(h) (1.5 g, 3.39 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.847 g, 4.07 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.553g, 0.678 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.08 g, 10.18 mmol, 3.0 eq.), conform metodei din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 80% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 67% (1.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.2 (1H, s), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.8-7.68 (m, 2 H), 7.6-7.45 (m, 4 H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.2 min).

Exemplul 2.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 2',4'-Difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă din Exemplul 1 (1.0 g, 2.26 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (800 mg, 20 mmol, 8.9 eq.) și amestecul se încălzește la 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare sub

presiune redusă, rezultă produsul cu un randament de 66% (0.6 g).
CL-MS (ESI): Masa calculată: 401.41; Masa observată: 402.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.198 min).

b) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (50 mg, 0.125 mmol) în DCM se adaugă piridină (20 mg, 0.249 mmol, 2.0 eq.), urmată de clorura de metansulfonil (17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge cu apă și se extrage cu DCM (3 x 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare sub presiune redusă și reziduul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 33% (20 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.57 (t, 3H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 3.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1, utilizând metodele din Exemplul 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.57 (br s, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (cvartet, 2H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 493.53; Masa observată: 494.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.41 min).

Exemplul 4.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propane-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1, utilizând metodele din Exemplul 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 5H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 507.55; Masa observată: 508.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.47 min).

Exemplul 5.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1, utilizând metodele din Exemplul 2 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.6 (s, 2H), 7.5-7.46 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.02-1.0 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 505.54; Masa observată: 506.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.517 min).

Exemplul 6.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopentansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1, utilizand metodele din Exemplul 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 3H), 7.6-7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 533.59; Masa observată: 534.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.57 min).

Exemplul 7.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1, utilizând metodele din Exemplul 2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.5 (br s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H),

3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 541.57; Masa observată: 542.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.642 min).

Exemplul 8.

5 *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

10 O soluție de compus din Exemplul 1(h) (7 g, 15.83 mmol) în 1,2-dimetoxietan (200 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamină din Exemplul intermediar1 (6.3 g, 23.74 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează pentru încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (1.83 g, 1.583 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (5.03 g, 47.5 mmol, 3.0 eq.), conform metodei din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (oxid de alumina neutru, 80% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 19% (1.5 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ; 10.45 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 500.54; Masa observată: 501.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.277 min).

Exemplul 9.

20 *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă
a) 5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-amină

25 La o soluție de compus din Exemplul 8 (1.5 g, 3.0 mmol) în etanol (30 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (1.5 g, 37.5 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la 100°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 58% (0.8 g).

b) *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

30 La o soluție de compus din Exemplul 9(a) (200 mg, 0.436 mmol) în DCM se adaugă piridină (69 mg, 0.872 mmol, 2.0 eq.), urmată de clorură de metansulfonil (75 mg, 0.654 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 13% (30 mg).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.7 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.5-7.44 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.12 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 536.6; Masa observată: 537.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul 10.

40 *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 8, utilizând metodele din Exemplul 9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.2- 9.4 (br s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.6 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.3 (cvartet, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 550.62; Masa observată: 551.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.365 min).

45 Exemplul 11.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)propane-2-sulfonamide

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 8, utilizând metodele din Exemplul 9.

50 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9-7.95 (d, 2H), 7.55-7.7 (m, 5H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.05-7.1 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.4 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 564.65; Masa observată: 565.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.507 min).

Exemplul 12.

55 *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 8, utilizând metodele din Exemplul intermediar2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.6 (t, 2H),

3.93-3.88 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 542.58; Masa observată: 543.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.24 min).

Exemplul 13.

5 *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 12, utilizând metodele din Exemplul 9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.55-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 578.63; Masa observată: 579.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.383 min).

Exemplul 14.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pirazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)biphenyl-3-yl)ethanesulfonamide

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 12, utilizand metodele din Exemplul 9.

15 ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.0-3.92 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.5-3.41 (m, 4H), 3.29 (cvartet, 2H), 1.25 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 592.66; Masa observată: 593.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.419 min).

Exemplul 15.

20 *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 12, utilizând metodele din Exemplul 9.

25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 2H), 7.1-7.15 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.67 (t, 4H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.52 (t, 4H), 1.4 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 606.69; Masa observată: 607.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.62 min).

Exemplul 16.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropan-sulfonamidă

30 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 12, utilizând metodele din Exemplul 9 și clorură de ciclopropan-sulfonil.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 4.24 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.42 (t, 4H), 0.91-0.88 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 604.67; Masa observată: 605.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.68 min).

Exemplul 17.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

40 a) *N*-(2',4'-difluor-5-(4-iodo-2-nitrofenilamino)bifenil-3-il)acetamidă
O soluție de compus din Exemplul 1(e) (4.6 g, 17.54 mmol), 1-fluor-4-iod-2-nitrobenzen din Exemplul intermediar3 (4.683 g, 17.54 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (1.22 g, 21.05 mmol, 1.2 eq.) în DMF se încălzește la 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și rezidul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 76% (6.8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.66-7.54 (m, 3 H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

b) *N*-(5-(2-amino-4-iodfenilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

50 La o soluție de compus din Exemplul 17(a) (3.0 g, 5.89 mmol) în THF (30 ml) se adaugă soluția de clorură de amoniu (1.26 g, 23.56 mmol, 4 eq.) în apă (5 ml) și zinc (1.54 g, 23.56 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0.5 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 77% (2.18 g).

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85 (br s, 1H), 7.44 (cvartet, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.53 (br s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 2.0 (s, 3H).

c) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-iod-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(b) (2.18 g, 4.55 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină

saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 47% (1.05 g).

d) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-((trimetilsilil)etinel)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 17(c) (0.7 g, 1.43 mmol) în DMF-Et₃N (1:1; 20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 15 min. Se adaugă succesiv Pd(PF₃)₄ (0.165g, 0.143 mmol, 0.1 eq.), iodură de cupru (I) (0.027g, 0.143 mmol, 0.1 eq.) și etiniltrimetilsilan (0.4 ml, 2.86mmol, 2 eq.) și amestecul se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 60% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 68% (0.45 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.78-7.7 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

e) *N*-(5-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 17(d) (0.41g, 0.9 mmol) în THF la o temperatură de 0°C se adaugă TBAF (1M în THF; 0.28 ml, 1.07 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită timp de 0.5 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de silice, rezultă produsul cu un randament de 89% (0.31 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.2 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

f) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Amestecul de compus din Exemplul 17(e) (115 mg, 0.297 mmol), azidă de sodiu (19 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), iodură de metil (42 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), ascorbat de sodiu (59 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (37 mg, 0.149 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, THF și apă (1:1:1, 3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 15% (20 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.95 (m, 4H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 444.44; Masa observată: 445.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.039 min).

Exemplul 18.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 17 (300 mg, 0.675 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (338 mg, 8.44 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la temperatura de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 44% (0.12 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 402.4; Masa observată: 403.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.03 min).

b) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 18(a) (90 mg, 0.224 mmol) în DCM se adaugă piridină (35 mg, 0.447 mmol, 2.0 eq.), urmată de clorură de metansulfonil (26 mg, 0.224 mmol, 1.0 eq.). Reacția se monitorizează prin CLMS. După terminarea reacției solventul se elimină și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 13% (14 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.8-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.49; Masa observată: 481.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.357min).

Exemplul 19.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 17, utilizând metodele din Exemplul 18.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.9-7.87 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 542.56; Masa observată: 543.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

Exemplul 20.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e) (115 mg, 0.297 mmol), 2-azido-*N,N*-dimetiltanamină (34 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), ascorbat de sodiu (59 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (37 mg, 0.149 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, THF și apă (1:1:1, 3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 27% (40 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.78 (br s, 6H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 501.53; Masa observată: 502.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.259 min).

Exemplul 21.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 17(e), utilizand metodele din Exemplul 20.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.09 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 543.57; Masa observată: 544.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.277 min).

Exemplul 22.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) *N*-(2',4'-difluor-5-(4-formil-2-nitrofenilamino)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 1(e) (4.3 g, 16.4 mmol), 4-fluor-3-nitrobenzaldehydă din Exemplul intermediar 4 (2.46 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.95 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 45% (3.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.93-7.9 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.43-7.2 (m, 5H), 2.07 (s, 3H).

b) *N*-(2',4'-difluor-5-(2-nitro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)bifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 22(a) (2.0 g, 4.86 mmol) în metanol se adaugă carbonat de potasiu (0.74 g, 5.35 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se agită timp de 10 min la temperatura camerei. Se adaugă toluensulfonilmetil izocianură (1.044 g, 5.35 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se conduce în reflux timp de 4 h. Metanolul se elimină prin distilare și la produsul brut se adaugă apă. Amestecul se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 64% (1.4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.17 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

c) *N*-(5-(2-amino-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 22(b) (1 g, 2.22 mmol) în metanol (35 ml) și acetat de etil (15 ml) se adaugă 10% Pd/C (200 mg, 0.2 eq.) și vasul de reacție se purjează cu gaz de azot timp de 5 min. Amestecul se hidrogenizează apoi cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 86% (0.8 g).

d) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 22(c) (1.5 g, 3.57 mmol) și acid formic (6 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 52% (0.8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 430.41; Masa observată: 431.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 23.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 22 (800 mg, 1.86 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (640 mg, 16 mmol, 8.6 eq.) și amestecul se încălzește la temperatura de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin

5 distilare, se obține produsul cu un randament de 69% (0.5 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 388.37; Masa observată: 389.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.517 min).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

10 La o soluție de compus din Exemplul 23(a) (100 mg, 0.258 mmol) în DCM se adaugă piridină (40 mg, 0.515 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (35 mg, 0.309 mmol, 1.2 eq.). Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 10% (12 mg).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.8-7.76 (m, 4 H), 7.6-7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 3.18 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 466.46; Masa observată: 467 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.553 min).

Exemplul 24.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 22, utilizând metodele din Exemplul 23.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.8-7.73 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.29 (cvartet, 2H), 1.25 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.49; Masa observată: 481.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.517 min).

Exemplul 25.

25 N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 22, utilizând metodele din Exemplul 23.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.5-7.43 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1 H), 3.49-3.47 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 495.41; Masa observată: 496.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.66 min).

30 Exemplul 26.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 22, utilizând metodele din Exemplul 23.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 528.53; Masa observată: 529.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.641 min).

Exemplul 27.

N-(5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 1.

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.15 (br s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 457.47; Masa observată: 458 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.75 min).

Exemplul 28.

45 N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 1(h) (5 g, 11.31 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă pirazol (5 g, 73.49 mmol, 6.5 eq.), oxid de cupru(I) (4.86 g, 33.92 mmol, 3.0 eq.) și carbonat de cesiu (14.73 g, 45.22 mmol, 4.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și

50 reziduul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (oxid de alumina neutru, 1% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 49% (2.4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 429.42; Masa observată: 430.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

55 Exemplul 29.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 28 (2.4 g, 5.59 mmol) în etanol (40 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (2.4 g, 60 mmol, 10.7 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 69% (1.5 g).

5 b) *N*-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 29(a) (250 mg, 0.645 mmol) în DCM se adaugă piridină (102 mg, 1.29 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (100 mg, 0.877 mmol, 1.4 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 33% (100 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 465.48; Masa observată: 466.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.606 min).

Exemplul 30.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 28, utilizand metodele din Exemplul 29.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3-10.4 (Br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.9-7.95 (dd, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.1 (q, 2H), 1.2-1.3 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.641 min).

Exemplul 31.

25 *N*-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 28, utilizand metodele din Exemplul 29.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.5-7.48 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.5-3.46 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 493.53; Masa observată: 494.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.61 min).

Exemplul 32.

35 *N*-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)ciclopropan-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 28, utilizând metodele din Exemplul 29 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 491.51; Masa observată: 492.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.659 min).

40 Exemplul 33.

1-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

45 La o soluție de compus din Exemplul 29(a) (250 mg, 0.645 mmol) în n-butanol se adaugă TEA (200 mg, 1.98 mmol, 3.05 eq.), urmată de 2-(izocianatometil) furan (160 mg, 1.3 mmol, 2.0 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 18% (60 mg).

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.64-7.6 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.41-6.4 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 4.32 (d, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 510.49; Masa observată: 511.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.59 min).

Exemplul 34.

N-(5-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizand metodele din Exemplul 28.

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 10.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 429.42; Masa observată: 430.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul 35.

N-(2',4'-difluor-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1'H-1,5'-bibenzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizand metodele din Exemplul 28.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.18-7.1 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 483.51; Masa observată: 484.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 36.

N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 17(c) (60 mg, 0.123 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (35 mg, 0.135 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.025 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (39 mg, 0.369 mmol, 3.0 eq.), conform metodei din Exemplul 1(d). Reziduul brut de produs se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 25% (15 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H); 7.27 (dt, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 5H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 497.54; Masa observată: 498.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.59 min).

Exemplul 37.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) *tert*-butil 4-(4-(1-(5-acetamido-2',4'-difluorbifenil-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

O soluție de compus din Exemplul 17(c) (150 mg, 0.306 mmol) în 1,2-dimetoxietan (5 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă *tert*-butil 4-(4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat din Exemplul intermediar5 (173 mg, 0.460 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (50 mg, 0.0613 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (97 mg, 0.92 mmol, 3.0 eq.), conform metodei din Exemplul 1(d). Se obține reziduul brut de produs cu un randament de 64% (120 mg).

b) *N*-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 37(a) (120 mg, 0.2 mmol) în 1,4-dioxan (8 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă HCl în dioxan și se agită la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 24% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H) 8.34 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27 (dt, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

Exemplul 38.

1-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)-3-ciclopentiluree

La o soluție de compus din Exemplul 29(a) (200 mg, 0.52 mmol) în *n*-butanol (10 ml) se adaugă trietilamină (157 mg, 1.56 mmol, 3 eq.), urmată de izocianatociclopentan (115 mg, 1.3 mmol, 1.04 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 15% (39 mg).

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (dd, 2H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (dt, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.0-3.93 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.43-1.39 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 498.53; Masa observată: 499.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.66 min).

Exemplul 39.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 20 (450 mg, 0.9 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (450 mg, 11.25 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la temperatură de 85°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 77% (0.32 g).

b) N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 39(a) (80 mg, 0.174 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă piridină (28 mg, 0.35 mmol, 2 eq.), urmată de metansulfonil clorură (22 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduu se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 11% (10 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 537.58; Masa observată: 538.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.243 min).

Exemplul 40.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 20, utilizând metodele din Exemplul 39.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.30 (cvartet, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.26 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 551.61; Masa observată: 552.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.282 min).

Exemplul 41.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 20, utilizând metodele din Exemplul 39.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.88 (t, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.31 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 565.64; Masa observată: 566.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.402 min).

Exemplul 42.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)ciclopropan-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 20, utilizând metodele din Exemplul 39 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.95 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 563.62; Masa observată: 564.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.412 min).

Exemplul 43.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 20, utilizând metodele din Exemplul 39.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.73 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 2.89 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 599.65; Masa observată: 600.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.75 min).

Exemplul 44.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e), 4-azido-2-metilbutan-2-ol din Exemplul intermediar6 (0.16 g, 1.25 mmol, 1.0 eq.), ascorbat de sodiu (0.25 g, 1.25 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (0.155 g, 0.62 mmol, 0.5 eq.) în CH₂Cl₂ (5 ml), DMSO (2 ml) și apă (2 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 62% (0.4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.99 (t, 2H), 1.18 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 516.54; Masa observată: 517.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.226 min).

5 Exemplul 45.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 4-(4-(1-(5-amino-2',4'-difluorbifenil-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol

10 La o soluție de compus din Exemplul 44 (400 mg, 0.77 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (385 mg, 9.63 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la 90°C timp de 3 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 38% (140 mg).

15 b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 45(a) (70 mg, 0.15 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă piridină (24 mg, 0.3 mmol, 2 eq.), urmată de metansulfonil clorură (19 mg, 0.165 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 1.2% (1 mg).

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 552.60; Masa observată: 553.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.352 min).

25 Exemplul 46.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 44, utilizând metodele din Exemplul 45.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.30 (cvartet, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.16 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 566.62; Masa observată: 567.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 47.

35 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 44, utilizând metodele din Exemplul 45 și ciclopropan sulfonil clorură.

40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 8H), 1.10-1.02 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 578.63; Masa observată: 579.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.449 min).

Exemplul 48.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

45 a) 2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 21 (1 g, 1.9 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (0.95 g, 23.8 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 63% (600 mg).

50 b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 48(a) (80 mg, 0.159 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă piridină (25 mg, 0.318 mmol, 2 eq.), urmată de metansulfonil clorură (21 mg, 0.191 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 13% (12 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.27 (dt, 1H), 4.89 (m, 2H),

3.96-3.94 (m, 6H), 3.77 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 579.62; Masa observată: 580.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.29 min).

Exemplul 49.

5 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 21, utilizând metodele din Exemplul 48.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.0 (m, 6H), 3.70 (m, 4H), 3.34 (cvartet, 2H), 1.30 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 593.65; Masa observată: 594.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.36 min).

Exemplul 50.

10 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropansulfonamidă

15 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 21, utilizând metodele din Exemplul 48 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.9-7.87 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 605.6; Masa observată: 606.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.367 min).

20 Exemplul 51.

N-(5-(5-(1-(ciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

25 A soluție de compus din Exemplul 17(e) (100 mg, 0.258 mmol) în DMF uscat (10 ml) într-un tub sigilat se purjează cu N₂ timp de 20 min, urmată de adăugarea azidociclopentanului din Exemplul intermediar7 (34 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) și iodurii de cupru (5 mg, 0.0258 mmol, 0.1 eq.) și se agită la o temperatură de 90°C timp de 12 h. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 14% (18 mg).

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 5H), 1.96-1.90 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 498.53; Masa observată: 499.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 52.

35 N-(5-(5-(1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 17(e), utilizand compusul din Exemplul intermediar8 și metoda din Exemplul 51.

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 498.53; Masa observată: 499.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 53.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

45 a) N-(4'-fluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(c) (10.0 g, 38.6 mmol), utilizand metoda din Exemplul 1(d) și acidul 4-fluorfenilboric (6.48 g, 46.3 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un randament de 86% (9.1 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 274.25; Masa observată: 274.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

50 b) N-(5-amino-4'-fluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(a) (11.0 g, 40.1 mmol), utilizand metoda din Exemplul 1(e), se obține compusul cu un randament de 92% (9.0 g).

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.02 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 244.26; Masa observată: 245.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.312 min).

c) N-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-4'-fluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(b) (9.0 g, 36.85 mmol), utilizand metoda din Exemplul 1(f). Reacția se stinge cu apă. Precipitatul format se filtrează, se spală cu apă rece și

hexan și se usucă sub vid înalt, se obține produsul în formă de substanță solidă de culoare portocalie cu un randament de 92% (15.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69-7.62 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 4H), 2.07 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 444.25; Masa observată: 446.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.84 min).

d) *N*-(5-(2-amino-4-brom fenilamino)-4'-fluoribifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(c) (15 g, 33.77 mmol), utilizand metoda din Exemplul 1(g), se obține produsul cu un randament de 93% (13.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.84 (1H, s), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.88-6.62 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.01 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 414.27; Masa observată: 416 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.73 min).

e) *N*-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluoribifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(d) (13.0 g, 31.38 mmol) utilizand metoda din Exemplul 1(h), se obține produsul în 68% (9.0 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.7-7.67 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.54-7.5 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 424.27; Masa observată: 425.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.925 min).

f) *N*-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(e) (1.3 g, 3.06 mmol), utilizand metoda din Exemplul 1(i) și 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.765 g, 3.68 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un randament de 46% (0.6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.4 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 425.46; Masa observată: 425.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.13 min).

Exemplul 54.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 53 (0.6 g, 1.41 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (451 mg, 11.3 mmol, 8.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 44% (0.24 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 383.42; Masa observată: 384.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.004 min).

b) *N*-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 54(a) (50 mg, 0.125 mmol) în DCM se adaugă piridină (20 mg, 0.249 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și rezidul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 33% (20 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.51; Masa observată: 461.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.3 min).

Exemplul 55.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53, utilizand metoda din Exemplul 54.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.36 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76-7.7 (m, 3H), 7.6-7.57 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (cvartet, 2H), 1.27 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 475.54; Masa observată: 475.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

Exemplul 56.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53, utilizand metoda din Exemplul 54.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 489.56; Masa observată: 490.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 57.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53, utilizand metoda din Exemplul 54 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 9.1 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.39 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91-2.89 (m, 1H), 1.03 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 487.55; Masa observată: 488.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 58.

1-ciclopentil-3-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)uree

La o soluție de compus din Exemplul 54(a) (100 mg, 0.261 mmol) în n-butanol se adaugă trietilamină (79 mg, 0.783 mmol, 3.0 eq.), urmată de izocianatociclopentan (58 mg, 0.522 mmol, 2.0 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 31% (40 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.84 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.69-1.5 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 494.56; Masa observată: 494.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.51 min).

Exemplul 59.

1-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)uree

La o soluție de compus din Exemplul 54(a) (50 mg, 0.13 mmol) în DCM la temperatura de 0°C se adaugă fosgen (20% în toluen) (0.1 ml, 0.195 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită timp de 15 min la temperatura de 0°C și 30 min la temperatura camerei. Se adaugă 1-metilpiperidin-4-amină (18 mg, 0.156 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită timp de 16 h. Amestecul se stinge prin adăugarea apei și se extrage cu 8% metanol/DCM (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 44% (30 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 4H), 7.72-7.55 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 523.6; Masa observată: 524 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.2 min).

Exemplul 60.

1-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 54(a), utilizand metoda din Exemplul 58.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 6.37-6.34 (m, 1H), 6.3-6.29 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 506.53; Masa observată: 507.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.44 min).

Exemplul 61.

1-(4'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)-3-((5-metilfuran-2-il)metil)uree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 54(a), utilizand metoda din Exemplul 58.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.51 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 6.2-6.14 (m, 1H), 5.9-5.81 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 520.56; Masa observată: 521.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.51 min).

Exemplul 62.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 53(e), utilizand metoda din Exemplul 53.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.85 (d, 6H),

2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 482.55; Masa observată: 483.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.19 min).

Exemplul 63.

5 *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 54.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84-7.8 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 518.61; Masa observată: 10 519 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

Exemplul 64.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 54.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), .65-3.62 (m, 2H), 3.3 (cvartet, 2H), 2.86 (d, 6H), 1.27 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 532.63; Masa observată: 533 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.25 min).

Exemplul 65.

20 *N*-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 54.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.85 (d, 6H), 1.32 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 25 546.66; Masa observată: 547.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.507 min).

Exemplul 66.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)ciclopropan sulfonamidă

30 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 54 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.9-2.87 (m, 1H), 2.86 (d, 6H), 1.02 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 544.64; Masa 35 observată: 546.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.401 min).

Exemplul 67.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 54.

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.57 (t, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.85 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 580.68; Masa observată: 581.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.781 min).

Exemplul 68.

45 1-ciclopentil-3-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorbifenil-3-il)uree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 62, utilizand metoda din Exemplul 58.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.33 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.68-7.6 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.86 (d, 6H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.7-1.53 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 551.66; Masa observată: 552.2 50 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.61 min).

Exemplul 69.

N-(4'-fluor-5-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

55 Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 53.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.15-8.07 (m, 3H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 452.48; Masa observată: 453.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.571 min).

Exemplul 70.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 53(e) (1.0 g, 2.36 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă pirazol (1.0 mg, 14.87 mmol, 6.3 eq.), oxid de cupru(I) (1.0 g, 7.08 mmol, 3.0 eq.) și carbonat de cesiu (3.0 g, 9.204 mmol, 3.9 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 62% (0.6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.9 (m, 2H), 7.82-7.56 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.37 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 411.43; Masa observată: 412.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.43 min).

Exemplul 71.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 70 (0.6 g, 1.46 mmol) în etanol (40 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (1.0 g, 25 mmol, 17.1 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 84% (0.45 g).

b) *N*-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 71(a) (150 mg, 0.406 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.5 ml, 6.21 mmol, 15.3 eq.), urmată de metansulfonil clorură (70 mg, 0.609 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 17% (30 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85-7.8 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.48; Masa observată: 449.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.575 min).

Exemplul 72.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 70, utilizând metodele din Exemplul 71.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.4-7.36 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 3.3 (cvartet, 2H), 1.27 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.51; Masa observată: 462.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.563 min).

Exemplul 73.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

a) *N*-[3-(5-Metil-furan-2-il)-5-nitro-fenil]-acetamidă

La o soluție de *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (5 g, 19.23 mmol) în 1,2-dimetoxietan (200 ml) se adaugă 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (5.9 g, 28.85 mmol), carbonat de sodiu (8.15 g, 76.92 mmol) și apă (20 ml) și amestecul se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 15 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (3.2 g, 3.846 mmol) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se aduce până la temperatura camerei, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin flash-cromatografia pe coloană (40% acetat de etil în hexani), se obține produsul cu un randament de 80% (4.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculată: 260.25; Masa observată: 259.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.578 min).

b) *N*-[3-Amino-5-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 73(a) (4.0 g, 15.384 mmol) în metanol (50 ml) se adaugă 10% paladiu în carbon (500 mg) și amestecul se agită la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen (presiune de balon) timp de 6 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și se spală cu metanol. Solventul se evaporă, se obține compusul cu un randament de 95% (3.3 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.6 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculată: 230.26; Masa observată: 231.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.212 min).

c) *N*-[3-(4-brom-2-nitro-fenilamino)-5-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 73(b) (5 g, 22.73 mmol) în DMF anhidru (25 ml) se adaugă 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (7.09 g, 27.3 mmol) și fluorură de potasiu (1.32g, 22.73 mmol). Amestecul se agită la o temperatură de 100°C peste noapte. Amestecul se aduce până la temperatura camerei și DMF se elimină sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash-cromatografia pe coloană (50% acetat de etil în hexani), se obține compusul cu un randament de 65% (6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.2 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 2.9 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculată: 430.25; Masa observată: 432 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.85 min).

d) *N*-[3-(2-Amino-4-brom-fenilamino)-5-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 73(c) (6.0 g, 13.945 mmol) în etanol (100 ml) se adaugă pulbere de fier (500 mg) și 50% soluție apoasă de clorură de calciu (10 ml). Amestecul se agită la temperatura de 80°C timp de 2 h și se filtrează printr-un strat de Celite. Stratul de Celite se spală cu acetat de etil (200 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin flash-cromatografie pe coloană (20% acetat de etil în hexani), se obține compusul cu un randament de 98% (5.5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.8 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculată: 400.27; Masa observată: 402 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.695 min).

e) *N*-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

Acidul formic (10 ml) se adaugă la compusul din Exemplul 73(d) (5 g, 12.49 mmol) la temperatura camerei și apoi amestecul se încălzește la temperatura de 100°C timp de 2 h. Se elimină acidul formic și reziduul se purifică prin flash-cromatografie pe coloană (3% metanol în cloroform), se obține compusul cu un randament de 58% (3.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculată: 410.26; Masa observată: 410.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.616 min).

f) *N*-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 73(e) (100 mg, 0.244 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.043 g, 0.341 mmol), carbonat de sodiu (0.0755 g, 0.731 mmol) și apă (2.0 ml) și amestecul se degazează timp de 15 min prin barbotare cu N₂. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.0563 g, 0.0487 mmol) și amestecul se încălzește la temperatura de 100°C timp de 2 h. Amestecul se aduce până la temperatura camerei și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 10% (10 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8-8.1 (s, 4H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 4H), Masa calculată: 411.46; Masa observată: 412.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.809 min).

Exemplul 74.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)etansulfonamidă

a) 3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)anilină

Un amestec de KOH (0.614 g, 10.94 mmol) și de compus din Exemplul 73 (3.0 g, 7.29 mmol) în etanol (5 ml) și apă (2 ml) se încălzește la o temperatură de 60°C timp de 2 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Faza organică usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană, se obține produsul cu un randament de 92% (2.5 g).

b) *N*-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 74(a) (0.1g, 0.27 mmol) în piridină (1 ml) și DCM (2 ml) se adaugă etansulfonil clorură (0.1 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Solventul se elimină și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 24% (0.03 g).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (t, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.54; Masa observată: 462.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.315 min).

Exemplul 75.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73 utilizand metodele din Exemplul 74.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ; 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 6H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 475.56; Masa observată: 475.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.415 min).

Exemplul 76.

- 10 *N*-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)ciclopropan-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73 utilizând metodele din Exemplul 74 și ciclopropan sulfonil clorură.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.0-1.5 (m, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 473.55; Masa observată: 474.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.382 min).

Exemplul 77.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)benzensulfonamidă

- 20 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73 utilizand metodele din Exemplul 74. Randamentul 0.03 g, (25%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ; 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 509.58; Masa observată: 509.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.482 min).

Exemplul 78.

- 25 1-(furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)uree

- 30 La o soluție de compus din Exemplul 74(a) (0.1 g, 0.271 mmol) in DCM (10 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă fosgen (0.04 g, 0.406 mmol) și furfuril amină (0.029 g, 0.2977 mmol) consecutiv. Amestecul se încălzește la 60°C timp de 2 h, solventul se evaporă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 15% (20 mg).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.53; Masa observată: 493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.415 min).

- 35 Exemplul 79.

1-ciclopentil-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)uree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 74(a) utilizand metodele din Exemplul 78.

- 40 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.3 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.4-1.9 (m, 8H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.56; Masa observată: 481.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.517 min).

Exemplul 80.

- 45 *N*-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)morfolin-4-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 74(a) utilizand metodele din Exemplul 78.

- 50 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.6 (t, 4H), 3.8 (t, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 482.53; Masa observată: 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.814 min).

Exemplul 81.

N-(3-(5-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73(e) utilizand metodele din Exemplul 73.

- 55 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 441.48; Masa observată: 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.436 min).

Exemplul 82.

N-(3-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73(e) utilizand metodele din Exemplul 73.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ; 9.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 7.95 (m, 4H), 7.7 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 468.55; Masa observată: 469.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.179 min).

Exemplul 83.

- 10 *N*-(3-(5-metilfuran-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73(e) utilizand metodele din Exemplul 73.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ; 9.5 (s, 1H), 8.3(s, 1H), 8.1 (m, 3H), 7.95 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.7 (t, 2H), 3.50 (m, 3H), 2.4 (s, 4H), 2.2 (s, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 510; Masa observată: 511.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.277min).

Exemplul 84.

N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

- 20 La o soluție de compus din Exemplul 73(e) (0.1 g, 0.243 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă pirazol (0.022 g, 0.0317 mmol, 1.3 eq.), oxid de cupru(I) (0.01g, 0.1 eq.) și carbonat de cesiu (0.158g, 0.0487 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 110°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și rezidul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 68% (0.02 g).

- 25 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ; 9.3 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8-8.1 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 397.43; Masa observată: 398.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.382 min).

Exemplul 85.

N-(3-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73(e) utilizand metodele din Exemplul 84.

- 30 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.5 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.8 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 397.43; Masa observată: 398.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.179 min).

Exemplul 86.

N-(3-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamidă

- 35 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 73(e) utilizand metodele din Exemplul 84.

- ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ; 10.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 7.8-8.1 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 398.42; Masa observată: 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.914 min).

Exemplul 87.

- 40 *N*-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă
a) 1-(3, 5-Dinitro-fenil)-1H-pirol

- O soluție de 3,5-dinitroanilină (10 g, 54.644 mmol) și 2,5-dimetoxitetrahidrofuran (18.05 g, 136.61 mmol, 2.5 eq.) în acetic acid (122 ml) se încălzește până la o temperatură de 100°C timp de 16 h. Finalizarea reacției se monitorizează prin CSS. Amestecul se aduce până la temperatura camerei și se toarnă într-un amestec de gheață-apă rece. Precipitatul se filtrează, se spală cu apă (150 ml) și se usucă, se obține produsul cu un randament de 54% (8.2 g).

- 45 CL-MS (ESI): Masa calculată: 233.18; Masa observată: 233.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.667 min).

b) 3-Nitro-5-pirol-1-il-fenilamină

- 50 La o soluție de 1-(3, 5-dinitro-fenil)-1H-pirol (8.2 g, 35.19 mmol) și piridină (10 ml) în etanol (100 ml) la o temperatură de 80°C se adaugă o soluție apoasă de 20% desulfură de amoniu (38.4 ml, 140.76 mmol, 4.0 eq.) în apă (10 ml). Amestecul se agită ulterior la aceeași temperatură timp de 4 h. Amestecul se stinge cu apă cu gheață (200 ml) și substanța solidă precipitată se filtrează. Substanța solidă filtrată se usucă sub vid, se obține produsul cu un randament de 98% (7.0 g).

- 55 c) *N*-(3-Nitro-5-pirol-1-il-fenil)-acetamidă

Anhidrida acetică (7.0 ml) se adaugă la 3-nitro-5-pirol-1-il-fenilamină (7.0 g, 34.48 mmol). Amestecul se agită timp de 30 min la temperatura camerei și consecutiv se stinge prin adăugarea gheții mărunțite. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă rece, se obține o substanță solidă aproape albă. Substanța solidă se usucă sub vid înalt, se obține produsul cu un randament de 89%

(7.52 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 245.23; Masa observată: 244.1 [M-H]⁺ (temperatura camerei: 0.24 min).

d) N-(3-Amino-5-pirol-1-il-fenil)-acetamidă

La o soluție de N-(3-nitro-5-pirol-1-il-fenil)acetamidă (7.51 g, 30.61 mmol) în etanol (100 ml) se adaugă o pulbere de fier (4.273 g, 76.53 mmol, 2.5 eq.) și o soluție de clorură de calciu (8.49 g, 76.53 mmol, 2.5 eq.) în apă (100 ml). Amestecul se agită la o temperatură de 80°C timp de 2 h și apoi se filtrează printr-un strat Celite. Stratul de Celite se spală cu acetat de etil (200 ml) și stratul organic combinat se spală cu apă (100 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se evaporă și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (20% acetat de etil în hexani), se obține compusul cu un randament de 87% (5.7 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.02 (s, 3H).

e) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirol-1-il) fenil) acetamidă

La o soluție de N-(3-amino-5-pirol-1-il-fenil)acetamidă (5 g, 23.23 mmol) în DMF anhidru (5 ml) se adaugă 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (5.11 g, 23.23 mmol) și fluorură de (1.35 g, 23.23 mmol). Amestecul se agită la o temperatură de 110°C peste noapte. Apoi amestecul se aduce până la temperatura camerei și se elimină DMF sub vid. Reziduul se expune flash-cromatografiei pe coloană (50% acetat de etil în hexani), se obține compusul cu un randament de 63% (6.1 g).

f) N-(3-(2-amino-4-bromfenilamino)-5-(1H-pirol-1-il) fenil) acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 87(e) (6.0 g, 14.45 mmol) în etanol (50 ml) se adaugă pulbere de fier (2.02 g, 36.12 mmol, 2.5 eq.) și clorură de calciu (4.01 g, 36.12 mmol, 2.5 eq.) cu 50 ml de apă. Amestecul se agită la o temperatură de 80°C timp de 2 h și apoi se filtrează printr-un strat de Celite. Stratul de Celite se spală cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic combinat se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se evaporă și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (20% acetat de etil în hexani), se obține compusul cu un randament de 86% (4.8 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 385.26; Masa observată: 385 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.659 min).

g) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il) fenil) acetamidă

Acidul formic (12 ml) se adaugă la compusul din Exemplul 87(f) (4 g, 10.38 mmol) la temperatura camerei și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin flash cromatografie pe coloană (3% metanol în cloroform), se obține produsul cu un randament de 76% (3.1 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 395.25; Masa observată: 396.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

h) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil) acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 87(g) (2.0 g, 5.06 mmol) în 1,2-metoxietan (50 ml) se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.58 g, 7.59 mmol, 1.5 eq.), carbonat de sodiu (1.34 g, 12.65 mmol, 2.5 eq.) și apă (5.0 ml). Amestecul se degazează timp de 15 min (barbotare cu N₂). Se adaugă Pd(PF₃)₄ (2.92 g, 2.53 mmol, 0.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană. Se obține compusul cu un randament de 60% (1.2 g).

¹H- NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 396.44; Masa observată: 396.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.63 min).

Exemplul 88.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)metansulfonamidă

a) 3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

Un amestec din 20% hidroxid de sodiu (5 ml) și compus din Exemplul 87 (1.15 g, 2.9 mmol) în 25 ml etanol se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solvent se elimină sub presiune redusă și produsul brut se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține produsul cu un randament de 68% (0.7 g).

b) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il) fenil)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 88(a) (70 mg, 0.198 mmol) în DCM (1 ml) se adaugă piridină (0.5 ml) și metansulfonil clorură (27 mg, 0.237 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Piridina se elimină sub presiune redusă și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 12% (10 mg).

- 5 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 10.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.7-7.61 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.33 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.2 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 432.5; Masa observată: 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.88 min).

Exemplul 89.

- 10 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87 utilizând metodele din Exemplul 88 și ciclopropan sulfonil clorură.

- 15 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.2 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 4H), 6.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 458.54; Masa observată: 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.29 min).

Exemplul 90.

- 20 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87 utilizand metodele din Exemplul 88.

- ^1H - NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.22 (t, 2H), 3.9 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 494.57; Masa observată: 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.71 min).

- 25 Exemplul 91.

1-(furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)uree

- 30 La o soluție de compus din Exemplul 88(a) (70 mg, 0.198 mmol) in DCM (1 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă TEA (trietilamină) (0.055 ml, 0.396 mmol, 2.0 eq.) și 2-(izocianatometil)furan (29 mg, 0.237 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Solventul se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 40% (38 mg).

- 35 ^1H - NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.36-6.31 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 477.52; Masa observată: 478.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.393 min).

Exemplul 92.

- 40 1-ciclopentil-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)uree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87 utilizand metodele din Exemplul 91.

- ^1H - NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 465.55; Masa observată: 466.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.45 min).

- 45 Exemplul 93.

N-(3-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87(g) utilizand metodele din Exemplul 87.

- 50 ^1H - NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.82-7.8 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 453.23; Masa observată: 453.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.112 min).

Exemplul 94.

- 55 N-(3-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)benzenesulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 93 utilizand metodele din Exemplul 88.

^1H - NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.7-7.59 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.32 (t, 2H), 4.57

(t, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.86 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 551.66; Masa observată: 552.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.54 min).

Exemplul 95.

N-(3-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

5 Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 87.

¹H- NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.0 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.2 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.25 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 423.47; Masa observată: 424.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.518 min).

10 Exemplul 96.

N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 87(g) (2.0 g, 5.06 mmol) în DMF (50 ml) se adaugă pirazol (0.69 g, 10.12 mmol, 2.0 eq.), oxid de cupru(I) (0.145 g, 1.01 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de cesiu (3.3 g, 10.12 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 110°C timp 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană, se obține produsul cu un randament de 78% (1.5 g).

20 ¹H- NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.2 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.33 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 382.42; Masa observată: 383.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.376 min).

Exemplul 97.

N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

a) 3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

25 Amestecul din 10% NaOH (5 ml) și compus din Exemplul 96 (1.45 g, 3.79 mmol) în 25 ml etanol se încălzește la o temperatură de 100°C timp 2 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține produsul cu un randament de 85% (1.1 g).

30 b) N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etan sulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 97(a) (70 mg, 0.206 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă piridină (0.033 ml, 0.411 mmol, 2.0 eq.) și etansulfonil clorură (32 mg, 0.247 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Piridina se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 63% (56 mg).

35 ¹H- NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 6.58 (t, 1H), 6.35 (t, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 1.28 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 432.5; Masa observată: 433.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.43 min).

40 Exemplul 98.

N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 96 utilizand metodele din Exemplul 87.

45 ¹H- NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.34-6.33 (m, 2H), 3.53-3.5 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 446.52; Masa observată: 447.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.5 min).

Exemplul 99.

N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

50 a) N-(3-(4-iodo-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de N-(3-amino-5-pirol-1-il-fenil)acetamidă din Exemplul 87(d) (5.0 g, 18.72 mmol), 1-fluor-4-iod-2-nitrobenzen (4.02 g, 18.72 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (1.08 g, 18.72 mmol, 1.0 eq.) în DMF (30 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 49% (4.3 g).

b) N-(3-((2-amino-4-iodofenil)amino)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 99(a) (0.5 g, 1.08 mmol) în THF (30 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.289 g, 5.41 mmol, 5 eq.) în apă (5 ml) și zinc (0.354 g, 5.41 mmol, 5 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0.5 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 75% (0.35 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.84-6.8 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.22 (t, 2H), 5.04 (br s, 2H), 2.0 (s, 3H).

c) N-(3-(5-iod-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il) fenil) acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 99(b) (0.35 g, 0.81 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se distilează sub presiune redusă și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 84% (0.3 g).

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.4 (s, 2H), 6.32 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

d) N-(3-(1H-pirol-1-il)-5-(5-((trimetilsilil)etnil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil) acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 99(c) (3.0 g, 7.4 mmol) în DMF-Et₃N (1:1; 60 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 15 min. Se adaugă consecutiv Pd(PF₃)₄ (1.2g, 11.9 mmol, 0.1 eq.), iodură de cupru(I) (0.2 g, 11.9 mmol, 0.1 eq.) și etniltrimetilsilan (2.2 ml, 49.2 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 60% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 71% (2.0 g).

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.5 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.2 (s, 9H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 412.56; Masa observată: 413 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

e) N-(3-(5-etnil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 99(d) (2.0g, 4.85 mmol) în THF la o temperatură de 0°C se adaugă TBAF (1M în THF; 2.0 ml, 9.7 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită timp de 0.5 h. Amestecul se filtrează pe un strat de silica și se distilează, se obține produsul cu un randament de 96% (1.6 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 340.38; Masa observată: 341.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.518 min).

f) N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 99(e) (1.0g, 29.4 mmol), azidă de sodiu (0.19 g, 29.4 mmol, 1.0 eq.), iodură de metil (0.4 g, 29.4 mmol, 1.0 eq.), ascorbat de sodiu (0.6g, 29.4 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (0.36 g, 14.7 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, DCM și apă (1:1:1, 15:12:12 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, se obține produsul brut care se purifică prin CLIP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 15% (0.02 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 397.43; Masa observată: 398.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.453 min).

Exemplul 100.

N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)metansulfonamidă

a) 3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

Un amestec de 20% hidroxid de sodiu (5 ml) și compus din Exemplul 99 (1.0 g, 2.52 mmol) în 10 ml etanol se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 3 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se elimină sub o presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, rezultă produsul cu un randament de 73% (0.65 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 355.4; Masa observată: 356.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.49 min).

b) N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 100(a) (100 mg, 0.281 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă piridină (45 mg, 0.563 mmol, 2.0 eq.) și metansulfonil clorură (26 mg, 0.225 mmol, 0.8 eq.) și

amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Piridina se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 7% (8 mg).

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ10.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 6.35-6.34 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 433.49; Masa observată: 434.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.67 min).

Exemplul 101.

N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 99 utilizând metodele din Exemplul 100. ¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ10.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.2 (d, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.51; Masa observată: 449.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.97 min).

Exemplul 102.

N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 99 utilizând metodele din Exemplul 100 și ciclopropan sulfonililor clorură.

¹H NMR, 300MHz: (DMSO-*d*₆): δ10.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 459.52; Masa observată: 460.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.22 min).

Exemplul 103.

N-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)benzenesulfonamide

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 99 utilizând metodele din Exemplul 100.

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ10.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.32 (d, 2H), 4.11 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 495.56; Masa observată: 496.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 104.

1-(furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)uree

La o soluție de compus din Exemplul 100(a) (100 mg, 0.281 mmol) în DCM (10 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă 2-(izocianatmetil)furan (35 mg, 0.281 mmol, 1.0 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Solventul se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul un randament de 13% (18 mg).

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ9.05 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.9 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.89 (t, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 478.51 ; Masa observată: 479.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 105.

N-(3-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 99(e) (100 mg, 0.294 mmol), 4-(2-azidoetil)morfolină (55 mg, 0.353 mmol, 1.2 eq.), ascorbat de sodiu (58 mg, 0.294 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (37 mg, 0.147 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, DCM și apă (1:1:1, 3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, se obține produsul brut care se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 7% (10 mg).

¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): δ10.46 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.34 (m, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 4H), 2.05 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 496.56; Masa observată: 497 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.08 min).

Exemplul 106.

N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-(4-formil-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 87(d) (5.5 g, 25.7 mmol), 4-fluor-3-nitrobenzaldehydă din Exemplul intermediar4 (3.86 g, 25.7 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (1.49 g, 25.7 mmol, 1.0 eq.) în DMF (5 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 38% (3.58 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

b) N-(3-(2-nitro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 106(a) (2.5 g, 6.88 mmol) în metanol (15 ml) se adaugă carbonat de potasiu (1.04 g, 7.57 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se agită timp de 10 min la temperatura camerei. Se adaugă toluenesulfonilmetil izocianură (1.48 g, 7.57 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se conduce în reflux timp de 4 h. Solventul se elimină prin distilare și la produsul brut se adaugă apă. Amestecul se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 70% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 57% (1.58 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (d, 1H), 10.32 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.85-7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

c) N-(3-(2-amino-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 106(b) (1.58 g, 3.9 mmol) în metanol (30 ml) și etil acetat (15 ml) se adaugă 10% Pd/C (300 mg, 0.2 eq.) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul apoi se hidrogenizează cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, rezultă compusul cu un randament de 68% (1.0 g).

d) N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 106(c) (0.4 g, 1.07 mmol) și acid formic (4 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 12% (50 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.34 (t, 2H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 383.40; Masa observată: 384.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.108 min).

Exemplul 107.

N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

a) 3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

La o soluție de compus din Exemplul 106 (800 mg, 2.1 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (0.72 g, 18.06 mmol, 8.6 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 70% (0.5 g).

b) N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 107(a) (80 mg, 0.23 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă piridină (37 mg, 0.47 mmol, 2.0 eq.), urmată de propan-2-sulfonil clorură (39 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 14% (14 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.51; Masa observată: 448.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 2.001 min).

Exemplul 108.

N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 106 utilizând metodele din Exemplul 107 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, 3H), 7.74-7.35 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 4H), 6.39 (t, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 4H);

CL-MS (ESI): Masa calculată: 445.49; Masa observată: 446.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.43 min).

Exemplul 109.

5 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etanesulfonamide

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87 utilizand metodele din Exemplul 88.

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (cvartet, 2H), 1.27 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 446.52; Masa observată: 447.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.25 min).

Exemplul 110.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 87 utilizand metodele din Exemplul 88.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 4H), 7.64 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51-3.50 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 460.55; Masa observată: 461.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.377 min).

Exemplul 111.

20 N-(3-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 87.

25 ¹H NMR (300 MHz DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.34 (t, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 450.53; Masa observată: 451.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.509 min).

Exemplul 112.

N-(3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

30 Un amestec de compus din Exemplul 99(e) (0.3 g, 0.88 mmol), 4-azido-2-metilbutan-2-ol din Exemplul intermediar6 (0.17 g, 1.06 mmol, 1.2 eq.), sodiu-(L)-ascorbat (0.17 g, 0.88 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (0.11 g, 0.44 mmol, 0.5 eq.) în DCM (2 ml), DMSO (2 ml) și apă (2 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul se filtrează și se usucă. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 48% (0.2 g).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 6.31 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.16 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 469.54; Masa observată: 470.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.666 min).

40 Exemplul 113.

N-(3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

a) 4-(4-(1-(3-amino-5-(1H-pirol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol

45 La o soluție de compus din Exemplul 112 (150 mg, 0.32 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (160 mg, 4 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 58% (80 mg).

50 b) N-(3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 113(a) (100 mg, 0.234 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă piridină (36 mg, 0.47 mmol, 2 eq.), urmată de etansulfonil clorură (23 mg, 0.187 mmol, 0.8 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 10% (12 mg).

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H) 3.37-3.30 (m, 5H), 1.27 (t, 3H), 1.18 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 519.62; Masa observată: 520.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.17 min).

Exemplul 114.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-nitro-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 5 La o soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (10 g, 38.6 mmol) în DMF (100 ml) se adaugă pirazol (5.26 g, 77.2 mmol, 2.0 eq.), oxid de cupru(I) (1.104 g, 7.72 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de cesiu (25.15 g, 77.2 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 120°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (30% acetat de etil în hexan), se obține compusul cu un randament de 86% (8.2 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.5-8.48 (m, 2H), 8.32 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 2.08 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 246.22; Masa observată: 247.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.6 min).

b) N-(3-amino-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 15 La o soluție de compus din Exemplul 114(a) (8.2 g, 33.3 mmol) în etanol (70 ml) se adaugă pulbere de fier (3.72 g, 66.6 mmol, 2.0 eq.) și 50% soluție apoasă de clorură de calciu (15 ml). Amestecul se agită la 100°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține compusul cu un randament de 99% (7.1 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 216.24; Masa observată: 217 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.12 min).

c) N-(3-((4-brom-2-nitrofenil)amino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 25 O soluție de compus din Exemplul 114(b) (6.97 g, 32.23 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (7.09 g, 32.23 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (1.87 g, 32.23 mmol, 1.0 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 150°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține reziduul brut, care se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, rezultă compusul cu un randament de 75% (10 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 416.23; Masa observată: 417 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.65 min).

d) N-(3-((2-amino-4-bromfenil)amino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 30 La o soluție de compus din Exemplul 114(c) (10 g, 24.03 mmol) în etanol (70 ml) se adaugă pulbere de fier (2.68 g, 48.05 mmol, 2.0 eq.) și 50% soluție apoasă de clorură de calciu (20 ml). Amestecul se agită la o temperatură de 100°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se utilizează fără purificare în etapa următoare.

e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 35 Un amestec de compus din Exemplul 114(d) (produsul brut din etapa precedentă) și acid formic (20 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare se obține produsul cu un randament de 84% (8.0 g).

- 40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.58 (t, 1H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 396.24; Masa observată: 397 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

f) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

- 45 O soluție de compus din Exemplul 114(e) (8.0 g, 20.19 mmol) în 1,2-dimetoxietan (100 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6.3 g, 30.29 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (4.67 g, 4.04 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (5.35 g, 50.5 mmol, 2.5 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul produsului se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține compusul cu un randament de 62% (5.0 g).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.21 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.13-8.08 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 6.73-6.69 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 397.43; Masa observată: 398.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul 115.

- 55 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)metansulfonamidă

a) 3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)anilină

La o soluție de compus din Exemplul 114 (4.0 g, 10.06 mmol) în etanol (25 ml) se adaugă 20% soluție apoasă de NaOH (5 ml) și reacția se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h.

Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 78% (2.8 g).

b) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)metansulfonamidă

5 La o soluție de compus din Exemplul 115(a) (50 mg, 0.14 mmol) în DCM se adaugă piridină (22 mg, 0.28 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (19 mg, 0.169 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 20% (12 mg).

10 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.5-7.48 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 433.49; Masa observată: 434.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.35 min).

Exemplul 116.

15 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114 utilizând metodele din Exemplul 115.

20 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 6.61-6.6 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.43 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.54; Masa observată: 462.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.7 min).

Exemplul 117.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)ciclopropan-sulfonamidă

25 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114 utilizând metodele din Exemplul 115 și ciclopropan sulfonil clorură.

30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.8 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 6.6-6.59 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 459.52; Masa observată: 460.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.58 min).

Exemplul 118.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114 utilizând metodele din Exemplul 115.

35 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.83-7.75 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.45 (t, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 495.56; Masa observată: 496.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.28 min).

Exemplul 119.

40 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)piperidin-1-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114 utilizând metodele din Exemplul 115.

45 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 4H), 1.6-1.49 (m, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 502.59; Masa observată: 503.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.133 min).

Exemplul 120.

1-(furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)uree

50 La o soluție de compus din Exemplul 115(a) (50 mg, 0.141 mmol) în DCM (1 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă TEA (29 mg, 0.281 mmol, 2.0 eq.) și 2-(izocianatmetil)furan (21 mg, 0.169 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Solventul se elimină sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 15% (10 mg).

55 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.8-7.78 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.6-6.59 (m, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.31-6.3 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 478.51; Masa observată: 479.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.72 min).

Exemplul 121.

1-(4-fluorfenil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)uree

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 120.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.63-7.6 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.61-6.6 (m, 1H), 3.88 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.51; Masa observată: 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.37 min).

Exemplul 122.

- 10 N-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 114(e) (200 mg, 0.505 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă pirazol (41 mg, 0.606 mmol, 1.2 eq.), oxid de cupru(I) (0.7 mg, 0.0051 mmol, 0.01 eq.) și carbonat de cesiu (329 mg, 1.01 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 110°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 20% (37 mg).

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.9 (br s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.12 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.8-7.78 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 383.41; Masa observată: 384.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.52 min).

- 20 Exemplul 123.

1-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(furan-2-ilmetil)uree

a) 3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)anilină

- 25 La o soluție de compus din Exemplul 122 (230 mg, 0.6 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (192 mg, 4.8 mmol, 8.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 3 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 73% (150 mg).

b) 1-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(furan-2-ilmetil)uree

- 30 La o soluție de compus din Exemplul 123(a) (50 mg, 0.146 mmol) în DCM se adaugă TEA (45 mg, 0.439 mmol, 3.0 eq.), urmată de 2-(izocianatmetil)furan (23 mg, 0.19 mmol, 1.3 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 8% (5 mg).

- 35 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (br s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.36-6.35 (m, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 4.41 (s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 464.48; Masa observată: 465.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.35 min).

Exemplul 124.

- 40 1-(3-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-ciclopentiluree

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 122 utilizand metodele din Exemplul 123.

- 45 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.21 (br s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 452.51; Masa observată: 453.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 125.

N-(3-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114(e) utilizand metodele din Exemplul 122.

- 50 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 6.59-6.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 383.41; Masa observată: 384.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.12 min).

Exemplul 126.

- 55 N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 114 utilizand metodele din Exemplul 115.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (cvartet, 2H) 1.40 (t,

3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.51; Masa observată: 448.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.49 min).

Exemplul 127.

5 N-(3-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 114(e) (0.5 g, 1.26 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă Compusul din Exemplul intermediar9 (0.47 g, 1.89 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează pentru încă 5 min. Se adaugă $Pd(dppf)Cl_2$ (0.2 g, 0.25 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.27 g, 2.52 mmol, 2 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 11% (60 mg).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.52 (s, 1H), 8.82-8.73 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.23-8.15 (m, 3H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25-0.78 (m, 5H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 437.50; Masa observată: 438.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.812 min).

Exemplul 128.

N-(3-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

20 a) *terț*-butil 4-(4-(1-(3-acetamido-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

O soluție de compus din Exemplul 114(e) (0.6 g, 1.51 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă compusul din Exemplul intermediar5 (0.85 g, 2.27 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă $Pd(dppf)Cl_2$ (0.25g, 0.302 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.5 g, 4.53 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 35% (0.3 g).

b) N-(3-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

30 La o soluție de compus din Exemplul 128(a) (300 mg, 0.53 mmol) în DCM (4 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă acid trifluoracetic (0.6 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 6 h. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 89% (220 mg).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 -8.63 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52-8.38 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 466.54; Masa observată: 467.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.128 min).

Exemplul 129.

40 N-(3-(5-(1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 128 (80 mg, 0.171 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă piridină (27 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) și metansulfonyl clorură (19 mg, 0.171 mmol, 1 eq.). Amestecul se agită timp de 4 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 19% (18 mg).

45 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.52 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 544.63; Masa observată: 545.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.40 min).

Exemplul 130.

50 N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-(4-formil-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 114(b) (0.35 g, 1.62 mmol), 4-fluor-3-nitrobenzaldehydă (0.24 g, 1.62 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (94 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq.) în DMF (2 ml) se încălzește la 130°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 51% (0.3 g).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.29 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

b) N-(3-(2-nitro-4-(oxazol-4-il)fenilamino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 130(a) (0.3 g, 0.824 mmol) în metanol (8 ml) se adaugă carbonat de potasiu (0.18 g, 0.904 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se agită timp de 10 min la temperatura camerei. Se adaugă toluensulfonilmetil izocianură (0.124 g, 0.904 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se conduce în reflux timp de 4 h. Solventul se elimină prin distilare și la produsul brut se adaugă apă. Amestecul se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 75% (0.25 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 2.01 (s, 3H).

c) N-(3-(2-amino-4-(oxazol-4-il)fenilamino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 130(b) (0.25 g, 0.62 mmol) în metanol (15 ml) și acetat de etil (7 ml) se adaugă 10% Pd/C (30 mg) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul apoi se hidrogenează cu H₂ din balon timp de 4 h. Amestecul se filtrează printr-un stat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 86% (0.2 g).

d) N-(3-(5-(oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 130(c) (0.2 g, 0.54 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 6% (12 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.47 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.78-7.76 (m, 2H), 6.60 (t, 1H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 384.39; Masa observată: 385.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.39 min).

Exemplul 131.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) N-(5-(5-brom-3-nitropiridin-2-ilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 1(e) (1.07 g, 4.08 mmol), 5-brom-2-clor-3-nitropiridină (0.97 g, 4.08 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.24 g, 4.08 mmol, 1.0 eq.) în DMF (30 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul brut (1.8 g).

b) N-(5-(3-amino-5-brom-piridin-2-ilamino)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 131(a) (1.8 g, 3.8 mmol) în THF (30 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.83 g, 15.5 mmol, 4 eq.) în apă (15 ml) și zinc (1.02 g, 15.5 mmol, 10 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 h și se filtrează. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 97% (1.6 g).

c) N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 131(b) (1.6 g, 3.7 mmol) și acid formic (15 ml) se încălzește la 90°C timp de 1 h. Acidul formic se elimină apoi prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 79% (1.3 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.27-7.26 (dt, 1H), 2.1 (s, 3H).

d) N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 131(c) (75 mg, 0.17 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42 mg, 0.203 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.033 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (54 mg, 0.507 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut de produs se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 20% (15 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48-7.42 (dt, 1H), 7.29-7.25 (dt, 1H), 3.89

(s, 3H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 444.15; Masa observată: 445.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 132.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 131 (0.5 g, 1.1 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (392 mg, 9.79 mmol, 8.9 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 79% (0.35 g).

b) N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (70 mg, 0.174 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă piridină (28 mg, 0.348 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (22 mg, 0.192 mmol, 1.1 eq.). Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 8% (7 mg).

¹H-NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.8 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.8-7.77 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.12; Masa observată: 481.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

Exemplul 133.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131 utilizand metodele din Exemplul 132.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.8 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.8-7.77 (m, 1H), 7.7-7.49 (m, 4H), 7.05-7.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (cvartet, 2H), 1.37 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 494.13; Masa observată: 495.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 134.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)benzensulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131 utilizand metodele din Exemplul 132.

CL-MS (ESI): Masa calculată: 542.13; Masa observată: 543.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.64 min).

Exemplul 135.

N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c) utilizand metodele din Exemplul 131(d).

¹H- NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73-8.74 (d, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25-7.9 (m, 6H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.71-1.66 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 498.20; Masa observată: 499.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.63 min).

Exemplul 136.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) *terț*-butil 4-(4-(3-(5-acetamido-2',4'-difluorbifenil-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

O soluție de compus din Exemplul 131(c) (150 mg, 0.338 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă *terț*-butil 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat (153 mg, 0.406 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (55 mg, 0.068 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (107 mg, 1.01 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Se obține reziduul brut al produsului cu un randament de 48% (100 mg).

b) N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 136(a) (100 mg, 0.16 mmol) în 1,4-dioxan (5 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă HCl în dioxan și se agită la temperatura camerei timp de 2 h.

Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 30% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.2 (s, 1H), 8.95-8.91(m, 1H), 8.78-8.75 (m, 2H), 8.48-8.30 (m, 3H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.84-7.64 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.6-4.45 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.3-2.05 (m, 7H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 513.21; Masa observată: 514.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul 137.

N-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 131(c) (1.5 g, 3.3 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă pirazol (0.22 g, 3.3 mmol, 1 eq.), oxid de cupru(I) (0.243 g, 1.69 mmol, 0.5 eq.) și carbonat de cesiu (1.73 g, 5.3 mmol, 1.6 eq.) și apoi se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 70% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 35% (0.5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 9.05-8.97 (m, 2H), 8.68-8.60 (m, 2H), 8.32-8.25 (br s, 1H), 7.92-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 430.14; Masa observată: 431.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 138.

N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă
a) N-(2',5'-difluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (0.8 g, 3.07 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid 2,5-Difluorfenilboric (0.58 g, 3.69 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g, 0.615 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.98 g, 9.23 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 25% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 67% (0.6 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

b) N-(5-amino-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 138(a) (0.6 g, 2.05 mmol) în metanol (10 ml) și acetat de etil (3 ml) se adaugă 10% Pd/C (100 mg) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul apoi se hidrogenează cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 93% (0.5 g).

c) N-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 138(b) (0.5 g, 1.9 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.42 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.11 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.) în DMF (2 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 57% (0.5 g).

d) N-(5-(2-amino-4-brom-fenilamino)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 138(c) (0.5 g, 1.08 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.46 g, 8.67 mmol, 8 eq.) în apă (2 ml) și zinc (0.57 g, 8.67 mmol, 8 eq.). Amestecul se agită la o temperatură de 45°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 86% (0.4 g).

e) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 138(d) (0.4 g, 0.93 mmol) și acid formic (4 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 85% (0.35 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.54-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

f) N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 138(e) (100 mg, 0.226 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (57 mg, 0.27 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (71 mg, 0.678 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 20% (20 mg).

- 5 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.8-7.68 (m, 2H), 7.6-7.45 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.147 min).

Exemplul 139.

- 10 N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 138(e) (5 g, 11.34 mmol) în 1,2-dimetoxietan (100 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolină (4.2 g, 13.61 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (1.3 g, 1.13 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (2.4 g, 22.67 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 37% (2.3 g).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80-7.53 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.07 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 542.58; Masa observată: 543.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

Exemplul 140.

N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

- 25 a) 2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 139 (2.2 g, 4.0 mmol) în etanol (100 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (2.0 g, 50 mmol, 12.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 90% (1.8 g).

- 30 b) N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 140(a) (100 mg, 0.2 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă piridină (32 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (30 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 26% (30 mg).

- 40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.86-7.80 (s, 2H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.69 (t, 2H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 578.63; Masa observată: 579.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul 141.

- 45 N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 139 utilizand metodele din Exemplul 140.

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 5H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.22 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 592.66; Masa observată: 593.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.332 min).

Exemplul 142.

N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 139 utilizand metodele din Exemplul 140.

- 55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.70-3.63 (m, 6H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 1.43 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 606.69; Masa observată: 607.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.55 min).

Exemplul 143.

N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 139 utilizând metodele din Exemplul 140 și ciclopropan sulfonil clorură.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 6H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.1-1.0 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 604.67; Masa observată: 605.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.48 min).

Exemplul 144.

N-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 138(e) utilizand metodele din Exemplul 139.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 500.54; Masa observată: 501.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

Exemplul 145.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 138(e) (2.5 g, 5.67 mmol, 1 eq.) în DMF (10 ml) se adaugă pirazol (0.77 g, 11.3 mmol, 2 eq.), oxid de cupru(I) (1.62 g, 11.3 mmol, 2.0 eq.) și carbonat de cesiu (3.67 g, 11.3 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 79% (1.92 g).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.10 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 429.42; Masa observată: 430.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.45 min).

Exemplul 146.

N-(5-(5-(1H-pirol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 138(e) (250 mg, 0.57 mmol, 1 eq.) în DMF (1 ml) se adaugă pirazol (77 mg, 1.13 mmol, 2 eq.), oxid de cupru(I) (162 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.) și carbonat de cesiu (367 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 45% (110 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 4H), 6.29 (t, 2H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 428.43; Masa observată: 429.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.647 min).

Exemplul 147.

N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-nitrofenil)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (2 g, 7.7 mmol) în 1,2-dimetoxietan (25 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-(benzofuran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2.45 g, 10 mmol, 1.3 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.63 g, 0.77 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (2.45 g, 23.1 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se utilizează direct în etapa următoare.

b) N-(3-amino-5-(benzofuran-2-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 147(a) (1.8 g, 6.08 mmol) în etanol (30 ml) se adaugă clorură de calciu (1.35 g, 12.16 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.7 g, 12.16 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (100-200 oxid de alumina neutru, 4% metanol în cloroform), se obține produsul cu un randament de 90% (1.45 g).

c) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(4-brom-2-nitrofenilamino)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 147(b) (1.45 g, 5.45 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (1.2 g, 5.45 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.32 g, 5.45 mmol, 1.0 eq.) în DMF (5 ml) se

încălzește la o temperatură de 100°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 59% (1.5 g).

- 5 d) N-(3-(2-amino-4-brom-fenilamino)-5-(benzofuran-2-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 147(c) (1.45 g, 3.12 mmol) în etanol (35 ml) se adaugă clorură de calciu (0.69 g, 6.24 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.36 g, 6.24 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se utilizează direct în etapa următoare.

- 10 e) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 147(d) (1.36 g, 3.2 mmol) și acid formic (2 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 61% (0.85 g).

- 15 f) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 147(e) (0.8 g, 1.8 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.56 g, 2.7 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.207 g, 0.18 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (3.8 g, 3.6 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul pur cu un randament de 75% (0.6 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.49; Masa observată: 448.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.397 min).

Exemplul 148.

- 30 N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

- a) N-(5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (1 g, 3.87 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid fenilboric (0.61 g, 5.04 mmol, 1.3 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.63 g, 0.77 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.23 g, 11.6 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 61% (0.6 g).

- b) N-(5-aminobifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de N-(5-nitrobifenil-3-il)acetamidă (1.2 g, 4.68 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (2 g, 37.4 mmol, 8 eq.) în apă (2 ml) și zinc (2.36 g, 37.4 mmol, 8 eq.). Amestecul se agită la o temperatură de 45°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 94% (1 g).

- c) N-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)bifenil-3-il)acetamidă

45 O soluție de N-(5-aminobifenil-3-il)acetamidă (1 g, 4.54 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (1.03 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.26 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.) în DMF (5 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 52% (1 g).

- d) N-(5-(2-amino-4-brom-fenilamino)bifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 148(c) (1.0 g, 2.35 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (1.18 g, 18.8 mmol, 8 eq.) în apă (2 ml) și zinc (1 g, 18.8 mmol, 8 eq.). Amestecul se agită la o temperatură de 45°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 43% (0.4 g).

- e) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 148(d) (0.4 g, 1.01 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și

produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 85% (0.35 g).

5 f) N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 148(e) (400 mg, 0.99 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (220 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (230 mg, 0.197 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (320 mg, 3.01 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 12% (50 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.75-7.67 (s, 3H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.43 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 407.47; Masa observată: 408.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.67 min).

15 Exemplul 149.

N-(4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) N-(4'-metoxi-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (1 g, 3.8 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acidul 4-metoxifenilboric (0.69 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.31 g, 0.38 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (1 g, 9.5 mmol, 2.5 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 73% (0.8 g).

25 b) N-(5-amino-4'-metoxibifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de N-(4'-metoxi-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă (4 g, 13.98 mmol) în etanol (50 ml) se adaugă clorură de calciu (3.1 g, 27.96 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (1.45 g, 27.96 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 87% (3.1 g).

c) N-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-4'-metoxibifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 149(b) (3.1 g, 12.11 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(c), rezultă produsul din titlu cu un randament de 52% (2.9 g).

35 d) N-(5-(2-amino-4-brom-fenilamino)-4'-metoxibifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 149(c) (2.9 g, 6.37 mmol) în etanol (30 ml) se adaugă clorură de calciu (1.4 g, 12.74 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.66 g, 12.74 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage cum se descrie în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține reziduul brut, care se utilizează direct în etapa următoare.

e) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-metoxibifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 149(d) (2.7 g, 6.37 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(e), se obține produsul cu un randament de 79% (2.2 g).

f) N-(4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

45 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 149(e) utilizand metoda din Exemplul 148(f), se obține produsul cu un randament de 67% (0.54 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.74-7.45 (m, 7H), 7.01 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 437.49; Masa observată: 437.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.89 min).

50 Exemplul 150.

N-(3',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) N-(3',4'-difluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (0.7 g, 2.69 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid 3,4-difluorfenilboric (0.5 g, 3.23 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.44 g, 0.54 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.86 g, 8.07 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 25% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 76% (0.6 g).

b) N-(5-amino-3',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 150(a) (0.6 g, 2.05 mmol) în metanol (10 ml) și acetat de etil (2 ml) se adaugă 10% Pd/C (100 mg) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul se hidrogenează apoi cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează sub presiune redusă, se obține compusul cu un randament de 93% (0.5 g).

c) N-(5-(4-brom-2-nitrofenilamino)-3',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 150(b) (3.1 g, 12.11 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(c), se obține produsul cu un randament de 57% (0.5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.16 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

d) N-(5-(2-amino-4-brom fenilamino)-3',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 150(c) (0.5 g, 1.08 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(d), se obține produsul cu un randament de 86% (0.4 g).

e) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 150(d) (0.4 g, 0.93 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(e), se obține produsul cu un randament de 97% (0.4 g).

f) N-(3',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 150(e) (0.1 g, 0.226 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(f), se obține produsul cu un randament de 30% (30 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.85 (s, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.3 min).

Exemplul 151.

N-(2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

a) N-(2',6'-difluor-5-nitrobifenil-3-il)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă din Exemplul 1(c) (20 g, 77 mmol) în 1,2-dimetoxietan (250 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid 2,6-difluorfenilboric (14.6 g, 92.4 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (6.28 g, 7.7 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (24.49 g, 231 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 94% (21.2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 292.24; Masa observată: 293.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.49 min).

b) N-(5-amino-2',6'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151(a) (21 g, 72 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(b), rezultă produsul cu un randament de 95% (18 g).

c) N-(5-(4-brom -2-nitrofenilamino)-2',6'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151(b) (8 g, 30.5 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(c), se obține produsul cu un randament de 96% (13.5 g).

d) N-(5-(2-amino-4-brom-fenilamino)-2',6'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151(c) (13.5 g, 29.22 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(d), se obține produsul cu un randament de 95% (12 g).

e) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151(d) (12 g, 27.84 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(e), se obține produsul cu un randament de 96% (11.8 g).

f) N-(2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151(e) (2.5 g, 5.67 mmol) utilizand metoda din Exemplul 148(f), se obține produsul cu un randament de 84% (2.1 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 5H), 7.27 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 152.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluorbifenil-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 151(e) (2.5 g, 5.67 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă pirazol (0.96 g, 14.18 mmol, 2.5 eq.), oxid de cupru(I) (0.81 g, 5.67 mmol, 1 eq.) și carbonat de cesiu (4.6 g, 14.18 mmol, 2.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și

reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 91% (2.2 g).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.54 (t, 1H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 429.42; Masa observată: 430.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.50 min).

Exemplul 153.

N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenil)acetamidă

O soluție de *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (0.5 g, 1.9 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.513 g, 2.47 mmol, 1.3 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.155 g, 0.19 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.5 g, 4.75 mmol, 2.5 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 81% (0.4 g).

b) N-(3-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 153(a) (0.4 g, 1.54 mmol) în etanol (25 ml) se adaugă clorură de calciu (0.34 g, 3.08 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.16 g, 3.08 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 85% (0.3 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 230.27; Masa observată: 231.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.225 min).

c) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 153(b) (0.3 g, 1.3 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.29 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.075 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) în DMF (5 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se utilizează direct în etapa următoare.

d) N-(3-(2-amino-4-brom-fenilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 153(c) (0.6 g, 1.3 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă clorură de calciu (0.29 g, 2.6 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.14 g, 2.6 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se utilizează direct în etapa următoare.

e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 153(d) (0.52 g, 1.3 mmol) și acid formic (2 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 54% (0.28 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 410.27; Masa observată: 411.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.84 min).

f) N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 153(e) (0.15 g, 0.365 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.091 g, 0.439 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.043 g, 0.037 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.077 g, 0.73 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 12% (18 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.39 (s, 1H), 8.10-7.91 (m, 6H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 411.46 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.28 min).

Exemplul 154.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-nitro-5-(2-oxopiridin-1(2H)il)fenil)acetamidă

- 5 La o soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (1 g, 3.85 mmol), piridin-2-ol (0.4 g, 4.24 mmol, 1.1 eq.), carbonat de potasiu (1 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) și iodură de cupru(I) (10 mg) în toluen (20 ml) se adaugă trans ciclohexil diamină (5 mg, 0.039 mmol, 0.01 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 95% (1 g).

b) N-(3-amino-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

- 15 La o soluție de compus din Exemplul 154(a) (1.2 g, 4.4 mmol) în etanol (20 ml) și apă (2 ml) se adaugă clorură de calciu (0.98 g, 8.8 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.46 g, 8.8 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 89% (0.95 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 243.26; Masa observată: 244.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.19 min)

- 20 c) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

- O soluție de compus din Exemplul 154(b) (0.95 g, 3.9 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.86 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.23 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) în DMF (1 ml) se încălzește la o temperatură de 150°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (100-200 silica gel, 1% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 69% (1.2 g).

d) N-(3-(2-amino-4-brom-fenilamino)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

- 30 La o soluție de compus din Exemplul 154(c) (1.2 g, 2.7 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă clorură de calciu (0.6 g, 5.4 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (0.28 g, 5.4 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h și se filtrează. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se utilizează direct în etapa următoare.

e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

- 35 Un amestec de compus din Exemplul 154(d) (1.12 g, 2.7 mmol) și acid formic (1 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 61% (0.7 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 423.26; Masa observată: 424.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.065 min).

- 40 f) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamidă

- 45 O soluție de compus din Exemplul 154(e) (0.7 g, 1.65 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.41 g, 1.98 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.19 g, 0.165 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.35 g, 3.3 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 64% (0.45 g).

- 50 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.35 (s, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.55 (dt, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 424.45; Masa observată: 425.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.23 min).

Exemplul 155.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

- 55 a) N-(3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (5 g, 19.3 mmol) în DMF (50 ml) se adaugă 1,2,4-triazole (3.3 g, 48.25 mmol, 2.5 eq.), oxid de cupru(I) (0.56 g, 3.86 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de cesiu (12.5 g, 38.6 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin

distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 86% (4.1 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 247.21; Masa observată: 248.0 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.257 min).

5 b) N-(3-amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 155(a) (4.1 g, 16.6 mmol) în THF (50 ml) și metanol (10 ml) se adaugă clorură de amoniu (0.88 g, 16.6 mmol) și zinc (1.08 g, 16.6 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 3% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 94% (3.4 g).

10 c) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 155(b) (3.43 g, 15.67 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (3.4 g, 15.67 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.91 g, 15.67 mmol, 1.5 eq.) în DMF (5 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 7 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 4% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 80% (5.2 g).

15 d) N-(3-(2-amino-4-brom-fenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 155(c) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă (5.2 g, 12.5 mmol) în etanol (100 ml) se adaugă clorură de calciu (2.78 g, 25 mmol, 2 eq.) și pulbere de fier (1.3 g, 25 mmol, 2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se utilizează direct în etapa următoare.

20 e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 155(d) (4.84 g, 12.5 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 85% (4.2 g).

30 f) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 155(e) (100 mg, 0.25 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (62 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă $Pd(PF_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol, 0.12 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.53 g, 0.5 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 50% (50 mg).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 4H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 398.42; Masa observată: 399.4 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.13 min).

Exemplul 156.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

45 a) N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (2.1 g, 8.1 mmol) în 1,2-dimetoxietan (25 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă Bis(pinacolato)dibor (3.09 g, 12.15 mmol, 1.3 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă $Pd(dppf)Cl_2$ (0.066 g, 0.081 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (2.38 g, 24.3 mmol, 3 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 60% (1.5 g).

50 b) N-(3-nitro-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 156(a) (2.8 g, 9.14 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N_2 timp de 5 min. Se adaugă 2-brom tiazol (1 g, 9.14 mmol, 1 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă $Pd(dppf)Cl_2$ (0.74 g, 0.91 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.9 g, 18.2 mmol, 2 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 33% (0.8 g).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.13 (s, 3H).

c) N-(3-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 156(b) (0.8 g, 3.03 mmol) în metanol (25 ml) și acetat de etil (10 ml) se adaugă 10% Pd/C (300 mg, 0.1 eq.) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul se hidrogenizează cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 71% (0.5 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.83 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.45 (br s, 2H), 2.03 (s, 3H).

d) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 156(c) (0.5 g, 2.14 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.47 g, 2.14 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.19 g, 3.21 mmol, 1.5 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 7 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 24% (0.22 g).

e) N-(3-(2-amino-4-brom fenilamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 156(d) (0.22 g, 0.507 mmol) în THF (15 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.11 g, 2.02 mmol, 4 eq.) în apă (5 ml) și zinc (0.13 g, 2.02 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 83% (0.17 g).

f) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 156(e) (0.17 g, 0.42 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 86% (0.15 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

g) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 156(f) (0.2 g, 0.48 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.15 g, 0.73 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.11 g, 0.096 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.1 g, 0.96 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 1.5% (3 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.20-8.11(m, 2H), 8.05-7.82 (m, 5H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 414.48; Masa observată: 415.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.31 min).

Exemplul 157.

N-(3-(1H-indol-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-nitro-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă
O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (0.38 g, 1.48 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-(fenilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0.68 g, 1.77 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.148 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.47 g, 4.45 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 77% (0.5 g).

b) N-(3-amino-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 157(a) (1 g, 2.29 mmol) în metanol (10 ml) se adaugă 10% Pd/C (100 mg, 0.1 eq.) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul se hidrogenează cu H₂ din balon timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 89% (0.83 g).

c) N-(3-(4-brom-2-nitrofenilamino)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 157(b) (0.83 g, 2.04 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.45 g, 2.04 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.12 g, 2.04 mmol, 1.0 eq.) în DMF (10 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul

1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 48% (0.6 g).

d) N-(3-(2-amino-4-brom fenilamino)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 157(c) (0.61 g, 1 mmol) în THF (10 ml) și metanol (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.53 g, 10 mmol, 10 eq.) în apă (5 ml) și zinc (0.63 g, 10 mmol, 10 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 6 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 70% (0.4 g).

e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 157(d) (0.4 g, 0.7 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 30 min. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 73% (0.3 g).

f) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 157(e) (0.3 g, 0.5 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.13 g, 0.62 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.057 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.16 g, 1.54 mmol, 3.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 100% (0.29 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 586.66; Masa observată: 587.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.53 min).

g) N-(3-(1H-indol-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 157(f) (0.3 g, 0.5 mmol, 1 eq.) în THF (10 ml) și metanol (10 ml) se adaugă carbonat de cesiu (0.33 g, 1 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 7% (15 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.52 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-7.89 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 446.50; Masa observată: 447.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.55 min).

Exemplul 158.

N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-nitrofenil)acetamidă

O soluție de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (1 g, 3.86 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid (6-Metoxipiridin-3-il)boric (0.77 g, 5.0 mmol, 1.3 eq.) și amestecul se degazează timp de 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.630 g, 0.77 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.23 g, 11.58 mmol, 3.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 81% (0.9 g).

b) N-(3-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 158(a) (0.9 g, 3.13 mmol) în metanol (50 ml) se adaugă 10% Pd/C (250 mg) și vasul de reacție se purjează cu azot gazos timp de 5 min. Amestecul apoi se hidrogenează cu balonul de H₂ timp de 4 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 99% (0.8 g).

c) N-(3-((4-brom-2-nitrofenil)amino)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 158(b) (0.8 g, 3.11 mmol), 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (0.68 g, 3.11 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.18 g, 3.111 mmol, 1.0 eq.) în DMF (5 ml) se încălzește la o temperatură 90°C timp de 20 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 42% (0.6 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 457.28; Masa observată: 458.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.71 min).

d) N-(3-((2-amino-4-brom-fenil)amino)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 158(c) (0.3 g, 0.66 mmol) în etanol (20 ml) și apă (5 ml) se adaugă clorură de calciu (0.73 g, 6.6 mmol, 10 eq.) și pulbere de fier (0.36 g, 6.6 mmol, 10 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 6 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se utilizează direct în etapa următoare.

e) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 158(d) (0.26 g, 0.61 mmol) și acid formic (5 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 10% metanol în clorform), rezultă produsul cu un randament de 86% (0.23 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 437.29; Masa observată: 438.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

f) N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 158(e) (0.22 g, 0.5 mmol) în 1,2-dimetoxietan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.11 g, 0.55 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.116 g, 0.1 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.16 g, 1.5 mmol, 3.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 18% (40 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.1-8.04 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 438.48; Masa observată: 439.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.4 min).

Exemplul 159.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)propionamidă

La o soluție de compus din Exemplul 29(a) (0.5 g, 1.3 mmol) în DMF (10 ml) se adaugă HATU (0.98 g, 2.6 mmol, 2.0 eq.), urmată de DIPEA (0.5 g, 3.9 mmol, 3 eq.) și acid propionic (0.19 g, 2.6 mmol, 2.0 eq.). Amestecul se agită timp de 4 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 9% (50 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.9-8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 6.6-6.52 (s, 1H), 2.4 (cvartet, 2H), 1.15 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.58 min).

Exemplul 160.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)isobutiramidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a) utilizand metodele din Exemplul 159.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.12 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 457.47; Masa observată: 458.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.6 min).

Exemplul 161.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanecarboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a) utilizand metodele din Exemplul 159.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.74 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.87 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 455.46; Masa observată: 456.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.58 min).

Exemplul 162.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)pivalamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a) utilizand metodele din Exemplul 159.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 471.5; Masa observată: 472.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.68 min).

5 Exemplul 163.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-morfolinacetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 29(a) (0.1 g, 0.26 mmol) în DMF (3 ml) se adaugă EDC (74 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.), HOBt (70 mg, 0.52 mmol, 2 eq.), urmată de DIPEA (0.1 g, 0.77 mmol, 3 eq.) și acidul 2-morfolinoacetic (Exemplul intermediar10) (56 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h și apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 27% (36 mg).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.66 (t, 4H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.21 (s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 514.53; Masa observată: 515.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.53 min).

Exemplul 164.

20 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e) (0.7 g, 1.8 mmol), 4-azido-1-metilpiperidină (0.3 g, 2.17 mmol, 1.2 eq.), ascorbat de sodiu (0.35 g, 1.8 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (0.22 g, 0.9 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, DCM și apă (1:1:1,3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, se obține produsul brut, care se recristalizează din dietil eter, rezultă produsul cu un randament de 71% (0.67 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 2.12 (m, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.57; Masa observată: 528.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.19 min).

Exemplul 165.

30 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

O soluție de compus din Exemplul 164 (0.48 g, 0.91 mmol) în 6N HCl (10 ml) se încălzește la o temperatură de 70°C timp de 3 h. Amestecul se stinge cu o soluție de NaHCO₃ și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 27% (0.12 g).

40 b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 165(a) (60 mg, 0.123 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă piridină (19 mg, 0.246 mmol, 2.0 eq.), urmată de etansulfonil clorură (19 mg, 0.148 mmol, 1.2 eq.). Reacția se monitorizează prin LCMS. După finisarea reacției solventul se elimină sub presiune redusă și produsul brut se purifică prin flash cromatografie (utilizând 2% metanol în cloroform), se obține produsul cu un randament de 13% (9 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 577.65; Masa observată: 578.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.42 min).

Exemplul 166.

50 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 164 utilizând metodele din Exemplul 165 și ciclopropan sulfonil clorură.

CL-MS (ESI): Masa calculată: 553.61; Masa observată: 554.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.57 min).

Exemplul 167.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul intermediar 12 utilizând metoda din Exemplul 8.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 471.5; Masa observată: 471.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.4 min).

Exemplul 168.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

10 a) N-(5-((4-acetil-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 1(e) (0.6 g, 2.28 mmol), 1-(4-fluor-3-nitrofenil)etanonă (0.4 g, 2.28 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.26 g, 4.56 mmol, 2.0 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 7 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 1% metanol în cloroform), se obține produsul cu un randament de 68% (0.66 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.18 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

b) (E)-N-(5-((4-(3-(dimetilamino)acrilol)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

20 La o soluție de compus din Exemplul 168(a) (0.66 g, 1.55 mmol) în DMF (4 ml) și etanol (4 ml) se adaugă DMF dimetilacetal (7 ml) și se agită la o temperatură de 110°C timp de 12 h. Amestecul se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 89% (0.66 g), care se utilizează direct în etapa următoare.

25 c) N-(2',4'-difluor-5-((4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-nitrofenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 168(b) (0.66 g, 1.37 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă metil hidrazină (7 ml) și se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se stinge cu apă răcită și substanța solidă formată se filtrează, se spală cu apă și se utilizează în etapa următoare.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.30-7.14 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

d) N-(5-((2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 168(c) (0.5 g, 1.07 mmol) în THF (20 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.23 g, 4.28 mmol, 4 eq.) în apă (10 ml) și zinc (0.28 g, 4.28 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 65% (0.3 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 433.45; Masa observată: 434.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.49 min).

40 e) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 168(d) (0.3 g, 0.69 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se extrage cu acetat de etil. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 9% (28 mg).

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 443.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.37 min).

50 Exemplul 169.

N-(5-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(5-((4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

55 La o soluție de compus of Exemplul 22(a) (200 mg, 0.49 mmol) în DCM (10 ml) la 0°C se adaugă etilen diamină (0.036 ml, 0.54 mmol, 1.1 eq.), urmată de *N*-bromsuccinimidă (95 mg, 0.54 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită timp de 12 h, se stinge cu apă și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 20% metanol în cloroform), rezultă produsul cu un randament de 50% (0.11 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 451.43; Masa observată: 452.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.63 min).

b) N-(5-((2-amino-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

5 La o soluție de compus din Exemplul 169(a) (0.11 g, 0.23 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (50 mg, 0.93 mmol, 4 eq.) în apă (10 ml) și zinc (60 mg, 0.93 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 88% (85 mg).

10 CL-MS (ESI): Masa calculată: 421.44; Masa observată: 422.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.49 min).

c) N-(5-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

15 Un amestec de compus din Exemplul 169(b) (80 mg, 0.19 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se extrage cu acetat de etil. Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 12% (10 mg).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.6 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 2.06 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 431.44; Masa observată: 432.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.36 min).

Exemplul 170.

N-(4'-fluor-5-(5-(6-fluorpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se sintetizează utilizând metodele din Exemplul 53.

25 CL-MS (ESI): Masa calculată: 440.44; Masa observată: 441.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.57 min).

Exemplul 171.

N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

30 La o soluție de compus din Exemplul 87(g) (1.5 g, 3.8 mmol) în 1,2-dimetoxietan (40 ml), se adaugă compusul din Exemplul intermediar13 (1.68 g, 7.59 mmol, 2 eq.), carbonat de sodiu (1 g, 9.5 mmol, 2.5 eq.) și apă (4 ml) și amestecul se degazează timp de 15 min (barbotare cu N₂). Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.9 g, 0.76 mmol, 0.2 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană, se obține compusul cu un randament de 74% (1.15 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.86 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.15 (cvartet, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 410.47; Masa observată: 411.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.11 min).

40 Exemplul 172.

N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

a) 3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

45 Un amestec din 20% NaOH (5 ml) și compus din Exemplul 171 (0.9 g, 2.12 mmol) în 25 ml de etanol se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 2 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține compusul cu un randament de 78% (0.7 g).

50 c) N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 172(a) (75 mg, 0.2 mmol) în DCM (1 ml) se adaugă piridină (0.5 ml) și etansulfonil clorură (52 mg, 0.4 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Piridina se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 25% (23 mg).

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 4H), 6.33 (s, 2H), 4.15 (cvartet, 2H), 3.16 (cvartet, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.25 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 460.55; Masa observată: 461.18 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.38 min).

Exemplul 173.

N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul intermediar12, utilizând metoda din Exemplul 171.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 424.5; Masa observată: 425.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 174.

N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)metansulfonamidă

a) 3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)anilină

Un amestec din 20% NaOH (5 ml) și compus din Exemplul 173 (1 g, 2.43 mmol) în 25 ml etanol se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 2 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil (100 ml) și stratul organic se spală cu apă (50 ml) și cu o soluție salină saturată (25 ml). Solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel, se obține compusul cu un randament de 93% (0.75 g).

b) N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 174(a) (100 mg, 0.26 mmol) în DCM (1 ml) se adaugă piridină (0.5 ml) și etansulfonil clorură (60 mg, 0.52 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Piridina se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul cu un randament de 8% (10 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.65-4.51 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.55 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.0; Masa observată: 460.55 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.44 min).

Exemplul 175.

N-(3-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirol-1-il)fenil)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 173, utilizând metoda din Exemplul 174.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.30 (cvartet, 2H), 1.56-1.54 (d, 6H), 1.38 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 474.58; Masa observată: 475.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.50 min).

Exemplul 176.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propionamidă

La o soluție de acid propionic (20 mg, 0.274 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă HATU (155 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0.5 h. Se adaugă compusul din Exemplul 132(a) (110 mg, 0.274 mmol) și DIPEA (0.15 ml, 0.821 mmol, 3 eq.) și amestecul se agită timp de 12 h, se stinge cu apă și se extrage cu DCM (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, se obține un precipitat, care se filtrează. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul (14 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.33-8.31 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (cvartet, 2H), 1.11 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 458.46; Masa observată: 459.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.44 min).

Exemplul 177.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamidă

Compusul se prepară utilizând metoda din Exemplul 176.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.84 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 470.4; Masa observată: 471.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

Exemplul 178.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(6-fluorpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 131(c) (330 mg, 0.75 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acidul (6-fluorpiridin-3-il)boric (130 mg, 0.9 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (120 mg, 0.15 mmol, 0.2 eq.) și carbonat de sodiu apos (290 mg, 2.7 mmol, 3.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (dt, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.47-7.26 (m, 3H), 2.07 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 459.4; Masa observată: 460.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.53 min).

Exemplul 179.

N-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 148 pornind de la *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (0.8 g, 3.089 mmol) și acidul 2-fluor-4-metoxifenilboric (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.64 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 442.45; Masa observată: 443.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 180.

N-(2'-fluor-4'-metoxi-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 179(e) (250 mg, 0.549 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (137 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (63 mg, 0.0549 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (117 mg, 1.1 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 90% (225 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 456.47; Masa observată: 456.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.07 min).

Exemplul 181.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(2',4'-difluor-5-((5-iod-3-nitropiridin-2-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă
O soluție de compus din Exemplul 1(e) (2.58 g, 9.85 mmol), 2-clor-5-iodo-3-nitropiridină din Exemplul intermediar 14 (2.8 g, 9.85 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.57 g, 9.85 mmol, 1.0 eq.) în DMF (30 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 40% (2.0 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 2.07 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 510.2; Masa observată: 510.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.75 min).

b) N-(5-((3-amino-5-iodpiridin-2-il)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 181(a) (0.5 g, 0.98 mmol) în THF (30 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.2 g, 3.92 mmol, 4 eq.) în apă (15 ml) și zinc (0.25 g, 3.92 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 64% (0.3 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.96 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (cvartet, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.2; Masa observată: 481.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.53 min).

c) N-(2',4'-difluor-5-(6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 181(b) (3.12 g, 1.5 g) și acid formic (15 ml) se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 1 h. Acid formic se elimină apoi prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un

5 randament de 92% (1.4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 490.2; Masa observată: 491.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.60 min).

10 d) *N*-(2',4'-difluor-5-(6-((trimetilsilil)etininil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 181(c) (1.6 g, 3.265 mmol) în DMF-Et₃N (1:1; 60 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 15 min. Se adaugă consecutiv Pd(PF₃)₄ (0.18 g, 0.163 mmol, 0.05 eq.), iodură de cupru(I) (62 mg, 0.326 mmol, 0.1 eq.) și etiniltrimetilsilan (0.38 g, 3.91 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un

15 randament de 73% (1.1 g).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.27 (s, 9H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 460.55; Masa observată: 461.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.83 min).

e) *N*-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 181(d) (1.1 g, 2.4 mmol) în THF la o temperatură de 0°C se adaugă TBAF (1 M în THF; 0.6 ml, 2.4 mmol, 1.0 eq.) și amestecul se agită timp de 0.5 h. Amestecul se filtrează pe un strat de siliciu și se distilează, rezultă reziduul brut, care se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 5% metanol în cloroform), se obține produsul cu un

25 randament de 86% (0.8 g).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.07 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 388.3; Masa observată: 389.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.49 min).

30 f) *N*-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 181(e) (0.5 g, 1.28 mmol), 4-azido-1-metilpiperidină din Exemplul intermediar11 (0.21 g, 1.54 mmol, 1.2 eq.), ascorbat de sodiu (0.25 g, 1.28 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (0.16 g, 0.6 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, DCM și apă (2:5:2, 9 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, se obține produsul brut, care se purifică prin CLÎP preparativă, se obține

40 produsul cu un randament de 74% (0.5 g).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.94 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.05-7.49 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 558.50; Masa observată: 529.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.39 min).

Exemplul 182.

45 *N*-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

Compusul din Exemplul 181 (0.4 g, 0.757 mmol) se adaugă 6 N HCl apos(10 ml) la o temperatură de 0°C și amestecul se agită la temperatura de 70°C timp de 3 h. Amestecul se stinge cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și se extrage cu acetat de etil (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 10% metanol în DCM), se obține produsul cu un randament de 30% (0.11 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 486.52; Masa observată: 487.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

55 b) *N*-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 182(a) (55 mg, 0.113 mmol) în DCM se adaugă piridină (17 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq.), urmată de etansulfonil clorură (17 mg, 0.135 mmol, 1.2 eq.).

Reacția se monitorizează prin CLMS. La sfârșitul reacției solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 46% (30 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 9 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.28-2.24 (cvartet, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.03 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 578.64; Masa observată: 578.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.11 min).

Exemplul 183.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamidă

La o soluție de acid ciclopropancarboxilic (14 mg, 0.169 mmol, 1.5 eq.) în DMF (2 ml) se adaugă HATU (90 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0.5 h. Se adaugă compusul din Exemplul 182(a) (55 mg, 0.113 mmol) și DIPEA (45 mg, 0.339 mmol, 3 eq.) și amestecul se agită timp de 12 h, se stinge cu apă și se extrage cu DCM (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, se obține un precipitat, care se filtrează. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 13% (12 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 0.83 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 554.59; Masa observată: 554.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.183 min).

Exemplul 184.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

a) 5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină
La o soluție de compus din Exemplul 152 (2.1 g, 4.895 mmol) în etanol (50 ml) se adaugă 10% soluție apoasă de NaOH (10 ml) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 89% (1.6 g).

b) N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 184(a) (50 mg, 0.129 mmol) în DCM se adaugă piridină (20 mg, 0.258 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (18 mg, 0.155 mmol, 1.2 eq.). Reacția se monitorizează prin CLMS. După finalizarea reacției solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 50% (30 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 465.48; Masa observată: 466.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.47 min).

Exemplul 185.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 152, utilizand metoda din Exemplul 184.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 2.40 (cvartet, 2H), 1.26 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.51 min).

Exemplul 186.

N-(2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

a) 2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 151 (2.0 g, 4.514 mmol) în etanol (50 ml) se adaugă 10% soluție apoasă de NaOH (2.5 ml) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 99% (1.8 g).

b) N-(2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 186(a) (50 mg, 0.124 mmol) în DCM se adaugă piridină (20 mg, 0.258 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (29 mg, 0.155 mmol, 2.0 eq.). Reacția se monitorizează prin LCMS. După finalizarea reacției solventul se elimină prin distilare și

produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 42% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.66-7.57 (m, 5H), 7.36-7.30 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.50; Masa observată: 480.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.27min).

Exemplul 187.

N-(2',6'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 151, utilizând metoda din Exemplul 186.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (cvartet, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 493.3; Masa observată: 494.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

Exemplul 188.

N-(4'-fluor-2'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 148 pornind de la *N*-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (0.8 g, 3.089 mmol) și acid 4-fluor-2-metoxifenil)boric (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.93 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 455.48; Masa observată: 456.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.13 min).

Exemplul 189.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) *N*-(2'-fluor-4'-metoxi-5-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(c) (0.8 g, 3.089 mmol) și acidul (2-fluor-4-metoxifenil)boric (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.), utilizând metoda din Exemplul 148(a), se obține produsul cu un randament de 97% (0.91 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

b) *N*-(5-amino-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(a) (0.9 g, 2.96 mmol), utilizand metoda din Exemplul 148(b), rezultă produsul cu un randament de 97% (790 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.74 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.91-6.78 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 274.3; Masa observată: 275.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.35 min).

c) *N*-(5-((4-brom-2-nitrofenil)amino)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(b) (3 g, 10.95 mmol), utilizand metoda din Exemplul 148(c), se obține produsul brut cu un randament de 93% (4.82 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 474.3; Masa observată: 476.01 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.85 min).

d)

N-(5-((2-amino-4-brom fenil)amino)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(c) (4.8 g, 10.13 mmol), utilizand metoda din Exemplul 148(d), rezultă produsul cu un randament de 93% (4.12 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.80 (s, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.98-6.82 (m, 5H), 6.63 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 444.30; Masa observată: 441.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.66 min).

e) *N*-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(d) (4 g, 9 mmol), utilizand metoda din Exemplul 148(e), se obține produsul cu un randament de 95% (3.8 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (t, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.01-6.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 454.330; Masa observată: 456.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.68 min).

f) *N*-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(e) (0.8 g, 1.76 mmol), utilizand metoda din Exemplul 148(f), se obține produsul cu un randament de 71% (0.55 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 441.4; Masa observată: 442.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.44 min).

Exemplul 190.

N-(2'-fluor-4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 189(e) (0.25 g, 0.55 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.14 g, 0.66 mmol, 1.2eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (63 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.12 g, 1.1 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 90% (0.23 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 445.4; Masa observată: 455.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.75 min).

Exemplul 191.

N-(2'-fluor-4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanulfonamidă

a) 5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 189(e) (2.5 g, 5.5 mmol) în etanol (50 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (2 g, 50 mmol, 9 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină apoi prin distilare, se obține compusul cu un randament de 92% (2.1 g).

b) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluor-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 191(a) (0.8 g, 1.94 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.8 ml, 10.12 mmol), urmată de ciclopropan sulfonil clorură (0.326 g, 2.33 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține un reziduu brut, care se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 4% metanol în DCM), rezultă produsul cu un randament de 80% (0.8 g).

c) N-(2'-fluor-4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 191(b) (150 mg, 0.295 mmol), utilizând metoda din Exemplul 148(f), se obține produsul cu un randament de 41% (45 mg).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.94 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.64-7.560 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.02 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 517.57; Masa observată: 518.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 192.

Amida acidului {2'-fluor-4'-metoxi-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-3-il}-ciclopropanulfonic

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 189(e), utilizand metoda din Exemplul 2 și ciclopropan sulfonil clorură și metoda din Exemplul 148(f).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64-7.60 (t, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.02 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 503.55; Masa observată: 503.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.24 min).

Exemplul 193.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

a) 2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 168(e) (0.6 g, 1.35 mmol), utilizând metoda din Exemplul 186(a), rezultă produsul cu un randament de 70% (0.38 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 401.41; Masa observată: 402.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.198 min).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 193(a) (85 mg, 0.211 mmol), utilizând metoda din Exemplul 186(b), se obține produsul cu un randament de 35% (34 mg).

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 194.

10 N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(2',4'-difluor-5-((2-nitro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 17(c) (0.67 g, 1.31 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă 1,2,4-triazol (0.136 g, 1.95 mmol, 1.5 eq.), oxid de cupru(I) (0.188 g, 1.31 mmol, 1 eq.) și carbonat de cesiu (0.85 g, 2.62 mmol, 2 eq.) și apoi amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut obținut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 70% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 68% (0.4 g).

20 b) N-(5-((2-amino-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 194(a) (0.4g, 0.88 mmol) în acid acetic (10 ml) la o temperatură de 80°C se adaugă lent în porții pulbere de fier (0.12 g, 2.2 mmol, 2.5 eq) timp de 10 min (atenție: reacție exotermică puternică). După finalizarea adității, amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 1 h și se stinge prin aditia gheții fărâmițate. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă rece, se obține o substanță solidă care se usucă sub vid înalt, rezultă produsul cu un randament de 67.5% (0.25 g).

c) N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

30 Un amestec de compus din Exemplul 194(b) (0.250g, 0.595 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 1 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Materialul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 29% (75 mg).

35 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 3H), 7.8-7.7 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 430.41; Masa observată: 430.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.17 min).

Exemplul 195.

40 N-(5-(5-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) 5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 194(c) (0.26 g, 0.6 mmol) în etanol (5 ml) se adaugă o soluție 1:1 de HCl (3 ml) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 1 h. Amestecul se neutralizează cu o soluție de bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 56% (0.13 g).

45 CL-MS (ESI): Masa calculată: 388.37; Masa observată: 388.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.5 min).

b) N-(5-(5-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

50 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 195(a) (65 mg, 0.167 mmol), utilizând metoda din Exemplul 186(b) și etansulfonil clorură (32 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.), se obține produsul cu un randament de 15% (12 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50 (br s, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 3.32 (q, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 480.49; Masa observată: 480.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.41 min).

55 Exemplul 196.

N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 195(a), utilizand metodele din Exemplul 195.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (br s, 1H), 9.35 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 3.18 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 466.46; Masa observată: 467.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.71 min).

Exemplul 197.

- 5 N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 195(a), utilizand metodele din Exemplul 195 și ciclopropan sulfonil clorură.

- 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.40 (br s, 1H), 9.45 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 2.96-2.9(m,1H), 1.04-1.0(m,4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.5; Masa observată: 493.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.43 min).

Exemplul 198.

- 15 N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)propionamidă

La o soluție de compus din Exemplul 195(a) (50 mg, 0.128 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă acid propionic (14 mg, 0.192 mmol, 1.5 eq.). Se adaugă HATU (73 mg, 0.192 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul se stinge cu apă răcită și precipitatul se colectează, se obține produsul cu un randament de 26% (15 mg).

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.7-7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 2.52-2.46(q,2H), 1.27-1.23(t,3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 444.44; Masa observată: 445.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.35 min).

Exemplul 199.

- 25 N-(5-(5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 17(c), utilizand metodele din Exemplul 194 și 1,2,3-triazol.

- 30 ¹H NMR, 300 MHz: (DMSO-*d*₆): □□□10.37 (s, 1H), 8.24 (m,3H), 8.11-8.08(m, 3H), 7.98-7.9 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.55 (m, 1H),7.5-7.42(m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 430.41; Masa observată: 431.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.53 min).

Exemplul 200.

- 35 N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) 5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină
La o soluție de compus din Exemplul 1(h) (20 g, 45.2 mmol) în etanol (250 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (5 g, 125 mmol, 2.75 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 99% (18 g).

- 40 b) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă
Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(a) (3.0 g, 7.5 mmol), utilizând metoda din Exemplul 186(b) și etansulfonil clorură (4 g, 30.7 mmol, 4 eq.), se obține produsul cu un randament de 95% (3.5g).

- 45 c) N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

O soluție de compus din Exemplul 200(b) (2.5 g, 5.08 mmol) în 1,2-dimetoxietan (75 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.18 g, 6.1 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (0.28g, 0.254 mmol, 0.05 eq.) și carbonat de sodiu apos (1.0 g, 9.48 mmol, 2.0 eq.) și urmează metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 80% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 30% (0.7 g).

- 50 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.20 (bs, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.62 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 3.31 (q, 2H), 1.27 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.22 min).

- 55 d) N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamide

La o soluție de compus din Exemplul 200(c) (50 mg, 0.104 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.5 ml, 6.32 mmol), urmată de ciclopropan sulfonil clorură (22 mg, 0.139 mmol, 1.5 eq.).

Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 89% (40 mg).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ = 10.36 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 3.30 (q, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 7H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 583.63; Masa observată: 584.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.62 min).

Exemplul 201.

- 10 N-(2',4'-difluor-5-(5-(pirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizand metodele din Exemplul 200(c).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ = 9.10 (bs, 4H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.97-7.82 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.28 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 419.51; Masa observată: 492.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.43 min).

Exemplul 202.

- 20 N-(2',4'-difluor-5-(5-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etanesulfonamide

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizand metodele din Exemplul 200(c).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ = 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, 2H), 8.44 (d, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.11-7.04 (dt, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 490.52; Masa observată: 490.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 0.37 min).

Exemplul 203.

- 30 N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compus se prepară din compusul din Exemplul 200(a) (15 g, 37.5 mmol), utilizand metoda din Exemplul 186(b) și ciclopropan sulfonil clorură (10 ml, 56.25 mmol, 1.5 eq.), urmată de metoda din Exemplul 200(c), se obține produsul cu un randament de 40% (36 mg).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ = 10.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 1.05 (d, 5H) ppm. CL-MS (ESI): Masa calculată: 491.51; Masa observată: 492.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 204.

- 40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 167, utilizând metodele din Exemplul 2 și ciclopropan sulfonil clorură.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ = 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 533.59; Masa observată: 534.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (temperatura camerei: 1.59 min).

Exemplul 205.

- 50 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamidă

a) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamidă

- 55 La o soluție de compus din Exemplul 200(a) (250 mg, 0.625 mmol) în DCM se adaugă TEA (0.5 ml, 3.46 mmol, 5.5 eq.), apoi 2-metoxiacetil clorură (81 mg, 0.75 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 20% acetat de etil în hexan, 68% (200 mg).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamidă

- 55 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 205(a) (100 mg, 0.212 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (70 mg, 0.297 mmol, 1.4 eq.), se obține produsul din titlu cu un randament de 57% (60 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ = 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.82

(m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 501.53; Masa observată: 502.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 206.

5 N-(5-(5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 203 (50 mg, 0.101 mmol) în DCM (1 ml) se adaugă TEA (0.1 ml, 0.69 mmol, 6.9 eq.), urmată de acetil clorură (12 mg, 0.142 mmol, 1.4 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un

10 randament de 74% (40 mg).
H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.93 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.58 (bs, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.01 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 533.55; Masa observată: 534.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

15 Exemplul 207.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 203 (50 mg, 0.101 mmol) în DCM se adaugă piridină (16 mg, 0.202 mmol, 2.0 eq.), urmată de metansulfonil clorură (14 mg, 0.122 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un

20 randament de 60% (40 mg).
H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.30-7.29 (dt, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 1.04-1.02 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 569.6; Masa observată: 569.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.64 min).

Exemplul 208.

N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

30 a) N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă
La o soluție de compus se prepară din compus din Exemplul 200(a) (3.0 g, 7.5 mmol) în DCM se adaugă piridină (5 ml, 63.2 mmol, 8.4 eq.), urmată de metansulfonil clorură (1.3 g, 11.25 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu

35 un randament de 95% (3.5g).
b) N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compus se prepară din compusul din Exemplul 208(a) (100 mg, 0.209 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (82 mg, 0.313 mmol, 1.5 eq.), se obține produsul din titlu cu un randament de 33% (30 mg).

45 H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (dt, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 533.59; Masa observată: 534.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.12 min).

Exemplul 209.

N-(2',6'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamidă

50 a) N-(5-((5-brom-3-nitropiridin-2-il)amino)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de N-(5-amino-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (1.4 g, 6.1 mmol), 5-brom-2-clor-3-nitropiridină (1.6 g, 6.1 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.53 g, 9.0 mmol, 1.5 eq.) în DMF (8 ml) se încălzește la o temperatură de 110°C timp de 4 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, produsul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul din

55 titlu cu un randament de 28% (0.8 g).
b) N-(5-((5-brom-3-nitropiridin-2-il)amino)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 209(a) (0.8 g, 1.73 mmol) în THF (25 ml) și metanol (5 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.37 g, 6.92 mmol, 4 eq.) în apă (5 ml) și zinc (0.45

g, 6.92 mmol, 4 eq). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 80% (0.6 g).

c) N-(5-(6-brom-3H-imidazo [4,5-b]piridin-3-il)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

5 Un amestec de compus din Exemplul 209(b) (0.6 g, 1.38 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 1 h. Acidul formic se elimină apoi prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare și spălarea cu hexan a materialului brut rezultă cu produsul din titlu cu un randament de 98% (0.5 g).

10 d) N-(2',6'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 209(c) (1.3 g, 2.94 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.91 g, 4.41 mmol, 1.5 eq.), se obține produsul din titlu cu un randament de 61% (0.8 g).

15 e) 2',6'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

La o soluție de compus din Exemplul 209(d) (0.8 g, 1.8 mmol) în etanol (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (0.2g, 5.4 mmol, 3 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 12 h. Amestecul se stinge cu apă, până când se precipită o substanță solidă. Aceasta se purifică utilizând alumina bazică pentru cromatografia pe coloană utilizând 2% metanol în cloroform ca eluant, se obține produsul cu un randament de 20% (0.15 g).

f) N-(2',6'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamidă

La o soluție de compus din Exemplul 209(e) (15 mg, 0.37 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă acid ciclopropan carboxilic (40 mg, 0.55 mmol). Se adaugă HATU (200 mg, 0.55 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 4 h. Amestecul se stinge cu apă răcită și precipitatul se colectează și se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 10% (17 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.7 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73-8.72 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35-8.34 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.51 (m 1H), 7.31-7.27 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 0.85-0.84 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 470.47; Masa observată: 471.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.43 min).

Exemplul 210.

35 Diamidă 3-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) - *N,N'*-dimetilsulfurică

a) Diamidă 3-(5-(5-brom -1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

La o soluție de compus din Exemplul 200(a) (4.0g, 10.0 mmol) în DCM (50 ml) se adaugă piridină (5 ml, 63.29 mmol, 6.3 eq.), urmată de dimetilsulfamoil clorură (2.0 g, 14.0 mmol, 1.4 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, produsul brut obținut se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 2% metanol în DCM), rezultă produsul din titlu dezirabil cu un randament de 81% (4.1 g).

45 b) Diamidă 3-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) - *N,N'*-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 210(a) (200 mg, 0.394 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (121 mg, 0.383 mmol, 1.3 eq.), rezultă produsul din titlu cu un randament de 23% (50 mg).

50 H-NMR (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ = 10.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.34-7.24 (dt, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.47 (d, 6H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 536.6; Masa observată: 537.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.57 min).

Exemplul 211.

55 Diamidă 3-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 210(a), utilizând metodele din Exemplul 200(c) și 2-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 5 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 1.3

(d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 611.66; Masa observată: 612.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.87 min).

Exemplul 212.

5 Diamidă 3-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfurică

La o soluție de compus din Exemplul 211 (250 mg, 0.391 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml), se adaugă TFA (0.2 ml) și se încălzește până la o temperatură de 70°C timp de 2 h. Masa de reacție se concentrează complet și materialul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 70% (80 mg).

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 8.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.70-7.62 (d, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 6.47 (d, 1H), 2.80 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 521.54; Masa observată: 522.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.87min).

Exemplul 213.

15 N-(5-(6-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(5-(6-(1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

20 Compusul se prepară din N-(5-(6-brom -3H-imidazo [4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă (2.1 g, 4.74 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c), se obține produsul din titlu dezirabil cu un randament de 95% (1.9 g).

b) N-(5-(6-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

25 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 213(a) (50 mg, 0.125 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(d), rezultă produsul cu un randament de 33% (20 mg).

H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.80 (dd, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H) ppm: Masa calculată: 534.54; Masa observată: 534.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

30 Exemplul 214.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 213(a), utilizând metodele din Exemplul 200(d).

35 H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆+D₂O) δ = 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.69-8.68 (m, 2H), 8.31 (t, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.29 (dt, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 508.5; Masa observată: 508.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 215.

40 N-(5-(6-(1-(etilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 213(a), utilizând metodele din Exemplul 200(d).

45 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.41 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.47 (dt, 1H), 7.28 (dt, 1H), 3.77 (q, 2H), 1.16 (t, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 522.53; Masa observată: 523.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.56 min).

Exemplul 216.

50 Diamidă N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)- N,N'-dimetilsulfurică

a) Diamidă N-(2', 4'-difluor-5-((6- brom)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)- N,N'-dimetilsulfurică

55 La o soluție de N-(2',4'-difluor-5-((6-brom)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amină (3.0 g, 7.48 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă piridină (3 ml, 37.9 mmol, 2 eq.), urmată de dimetilsulfamoi clorură (1.6g, 11.22 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul brut, care se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 55% (2.1 g).

b) Diamidă N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)- N,N'-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 216(a) (150 mg, 0.295 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, rezultă produsul din titlu cu un randament de 41% (45 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (s, 6H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 509.53; Masa observată: 510.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.49 min).

Exemplul 217.

Diamidă *N*-(2',4'-difluor-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 216(a), utilizând metodele din Exemplul 200(c) și 1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32-7.24 (dt, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.48 (s, 6H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 537.58; Masa observată: 538.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.62 min).

Exemplul 218.

Diamidă *N*-(2',4'-difluor-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

a) Diamidă *N*-(2', 4'-difluor-5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)- *N,N'*-dimetilsulfurică

O soluție de compus din Exemplul 216(a) (300 mg, 0.59 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (220 mg, 0.708 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(PF₃)₄ (34 mg, 0.0295 mmol, 0.05 eq.) și carbonat de sodiu apos (125 mg, 1.179 mmol, 2.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 69% (250 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25-8.2 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 2H), 7.5-7.25 (m, 1H), 7.08-7.0 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.81(s, 6H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 614.2; Masa observată: 613.2 [M-H]⁺ (temperatura camerei: 1.4 min).

b) Diamidă *N*-(2',4'-difluor-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

La o soluție din compusul din Exemplul 218(a) (240 mg, 0.391 mmol) în 1,4-dioxan (10 ml) se adaugă TFA (0.8 ml) și se încălzește până la 70° C timp de 2 h. Masa de reacție se concentrează complet și materialul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 50% (80 mg).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ = 10.40 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32-7.26 (dt, 1H), 6.48 (d, 1H), 2.81 (s, 6H); CL-MS (ESI); Masa calculată: 522.53; Masa observată: 523.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 219.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h) (0.2 g, 0.452 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol, se obține produsul din titlu cu un randament de 55.79% (0.13 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.24-4.18 (t, 2H), 2.155 (s, 3H), 1.98-1.92 (s, 2H), Masa calculată: 515.55; Masa observată: 516.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.2 min).

Exemplul 220.

N-(4'-fluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) acetamidă

Compusul se prepară din *N*-(5-(5-brom -1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0.07 g, 0.164 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (0.092 g, 0.329 mmol, 2.0 eq.), rezultă produsul din titlu cu un randament de 22.2% (0.018 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 4.48 (s, 1H); 4.26 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 1.91 (m, 2H); 1.15 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 497.56 Masa observată: 497.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.9 min).

5 Exemplul 221.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(3-fluorpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 200(c).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.541-8.53 (d, 1H), 8.14-8.11 (d, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.48-7.46 (t, 1H), 2.155 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), Masa calculată: 458.43; Masa observată: 459.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 222.

15 N-(2',4'-difluor-5-(5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 220.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.91 (d, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.69 min).

Exemplul 223.

Etil 3-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) amino)-3-oxopropanoat

25 La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (80 mg, 0.1995 mmol) în DCM se adaugă TEA (40 mg, 0.399 mmol, 2.0 eq.), urmată de etil 3-clor-3-oxopropanoat (32.9 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită timp de 2 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul pur cu un randament de 20% (20 mg).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.7 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 1.4 (t, 3H), 3.45 (s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 515.51; Masa observată: 516.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.96 min).

Exemplul 224.

35 Acidul 3-((2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) amino)-3-oxopropanoic

La o soluție de compus din Exemplul 223 (20 mg, 0.0388 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție apoasă de hidroxid de litiu (4 mg, 0.0776 mmol, 2 eq) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul pur cu un randament de 90% (25 mg).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.7 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 487.15; Masa observată: 488.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.638 min).

Exemplul 225.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) acetamidă

50 La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) în DMF se adaugă acid 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetic (47 mg, 0.374 mmol, 1.5 eq.), urmat de HATU (189 mg, 0.498 mmol, 2.0 eq) și DIPEA (96.5 mg, 0.74 mmol, 3.0 eq). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 71.4% (90 mg).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 510.17; Masa observată: 511.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.386 min).

Exemplul 226.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il) acetamidă

- 5 a) 2-Cian-N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) în DMF se adaugă acid cianoacetic (25.6 mg, 0.299 mmol, 1.2 eq), urmat de HATU (184 mg, 0.485 mmol, 2.0 eq) și DIPEA (0.15 ml, 0.74 mmol, 3.0 eq). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin

10 cromatografia pe coloană, se obține produsul cu un randament de 19% (80 mg).
CL-MS (ESI): Masa calculată: 468; Masa observată: 469.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.88 min).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il) acetamidă

15 La o soluție de compus din Exemplul 226(a) (80 mg, 0.170 mmol) în DMF se adaugă azidă de sodiu (11 mg, 0.170 mmol, 1.0 eq), urmată de clorură de amoniu (10 mg, 0.188 mmol, 1.1 eq). Amestecul se agită la o temperatură de 80°C timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 6.8% (6 mg).

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.51(s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.12(s, 2H), 3.96 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 511.17; Masa observată: 512.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.874 min).

Exemplul 227.

- 25 (3S,5R)-N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamidă

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (80 mg, 0.2 mmol) în DCM se adaugă 20% fosgen în toluen (0.2 ml, 0.4 mmol, 2 eq.) la o temperatură de 0°C. Amestecul se agită timp de 1 h și excesul de fosgen se elimină prin purjare cu azot, apoi se adaugă 2,6-dimetilpiperazină (34 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită peste noapte, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține

30 produsul pur cu un randament de 7% (7 mg).
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.72-7.65 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 3.1-3.0 (br, 2H), 2.7-2.6 (t, 1H), 1.23-1.17 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 541.59; Masa observată: 542.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 228.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamidă

40 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 227.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.72-7.65 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.57; Masa observată: 528.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

- 45 Exemplul 229.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 226.

50 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.4 (br s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.72-7.70 (d, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.269 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 555.62; Masa observată: 556.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.75 min).

Exemplul 230.

- 55 1-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (20 mg, 0.049 mmol) în DCM se adaugă furfuril izocianat (7 mg, 0.059 mmol, 1.2 eq.), urmat de DIPEA (0.01 ml, 0.0747 mmol, 1.5 eq.). Amestecul se agită peste noapte, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină

prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 92% (24 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.32-4.31 (d, 2H), 3.88 (s,3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 524.52; Masa observată: 525.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.75 min).

Exemplul 231.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamidă
a) *terf*-butil 4-(2-((2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilat

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) în DMF se adaugă acidul 2-(4-(*terfi*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acetic (121 mg, 0.498 mmol, 2 eq.), urmat de HATU (190 mg, 0.498 mmol, 2 eq.) și DIPEA (0.17 ml, 0.996 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 25% (25 mg).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 231(a) (23 mg, 0.038 mmol) în DCM (1 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă TFA (1 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se recrystalizează din dietil eter, se obține produsul cu un randament de 70% (18 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9(s, 1H),7.75-7.7(m,2H), 7.63-7.58(m,2H), 7.48-7.44(t,1H),7.3-7.26 (t,1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.22; Masa observată: 528.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 232.

Metil(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamat

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (60 mg, 0.15 mmol) în cloroform (5 ml) la o temperatură de 0°C se adaugă metil clorformat (14 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) și piridină (0.024 ml, 0.3 mmol, 2 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h și apoi se stinge cu apă și se extrage cu cloroform (3 ? 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, rezultă compusul din titlu cu un randament de 37% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.72 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 459.15; Masa observată: 460.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.94 min).

Exemplul 233.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-morfolinoacetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.249 mmol), utilizand metoda din Exemplul 225 și acid 2-morfolinoacetic (54 mg, 0.373, mmol, 1.5 eq.), se obține produsul cu un randament de 19% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H); 4.25 (s,2H), 3.9 (s, 3H), 3.87-3.15 (m, 8H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 528.55 Masa observată: 529.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.38 min).

Exemplul 234.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.27-7.23(t, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s,3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.05-2.99 (t, 2H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.40 (s, 1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 526.58; Masa observată: 527.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.36 min).

Exemplul 235.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-(pirolidin-1-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22. (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.49-7.47 (t, 1H), 7.31-7.29(t,1H), 4.34-4.32 (d,2H), 3.88 (s,3H), 3.16 (m,1H), 2.03-1.91 (m,4H); Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.28 min).

Exemplul 236.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',3'-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-etilpiperazin-1-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizand metoda din Exemplul 227.

- 10 NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.53 (brs,1H), 9.22(s,1H), 8.75 (s,1H), 8.22 (s,1H), 7.98 (t,2H), 7.77-7.72 (m,3H), 7.63 (dd,1H), 7.49-7.44 (m,2H), 7.283 (dt,1H), 4.35 (d,2H), 3.89 (s,3H), 3.57 (d,3H), 3.24-3.18 (m,3H), 3.07-3.02 (m,2H), 1.26 (t,3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 543.6; Masa observată: 543.2 M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.224 min).

Exemplul 237.

- 15 N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(pirolidin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (100 mg, 0.248 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acidul 2-(pirolidin-1-il)acetic (35 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq), rezultă produsul cu un randament de 7.08% (9 mg).

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80(s,2H),3.29(t,2H),2.14(t,4H) ; CL-MS (ESI): Masa calculată: 513.21; Masa observată: 514.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.27 min).

Exemplul 238.

- 25 N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-morfolinacetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a), utilizand metoda din Exemplul 225.

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.27 (s,2H), 3.90 (s,3H), 3.82 (t,4H), 2.50 (t,4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 529.20; Masa observată: 530.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.23 min).

Exemplul 239.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamidă

- 35 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.0 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.43 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.20 (s,2H), 3.90 (s,3H), 3.37 (t,4H), 1.80-1.69 (m,6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.57;Masa observată: 528.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.32 min).

- 40 Exemplul 240.

N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) piperidin-4-carboxamidă

a) *tert*-butil 4-((2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) carbamoil) piperidin-1-carboxilat

- 45 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (100 mg, 0.248 mmol), utilizand metoda din Exemplul 225 și acidul 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxilic (56 mg, 0.248 mmol, 2 eq), rezultă produsul cu un randament de 26.3% (40 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 513.21; Masa observată: 514.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.68 min).

- 50 b) N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) piperidin-4-carboxamidă

La o soluție de compus din Exemplul 240(a) (30 mg,0.0489 mmol) în DCM se adaugă TFA (1 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se obține produsul cu un randament de 98% (25 mg).

- 55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.40-8.35 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.34 (d, 2H), 2.99-2.90 (m,2H), 2.73-2.68 (m,1H), 2.01-1.98 (d,2H), 1.85-1.77 (m,2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 513.21; Masa observată: 514.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.68 min).

Exemplul 241.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a), utilizand metoda din Exemplul 225.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.9 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.95 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 511.49; Masa observată: 512.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.01min).

Exemplul 242.

- 10 N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3, 5-dimetilpiperazin-1-carboxamidă

- La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (100 mg, 0.248 mmol) în DCM se adaugă 20% fosgen (73.4 mg, 0.748 mmol, 3eq), apoi 1-etilpiperazină (28.3 mg, 0.248 mmol, 1 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 5.9% (8 mg).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.13 (s, 2H), 8.90 (1, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.40-8.39(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.28-7.22 (m 1H), 4.32-4.29 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 542.24; Masa observată: 543.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.67 min).

Exemplul 243.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) acril amidă

- 25 La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (60 mg, 0.1492 mmol) în DCM se adaugă TEA (30 mg, 0.298 mmol, 2.0 eq), apoi clorură de acrilolil (16.1 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq). Amestecul se agită timp de 4 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 41% (28 mg).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.7 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.754 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.069 (d, 2H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 456.15; Masa observată: 457.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.456 min).

Exemplul 244.

- 35 Diamidă N-ciclopropil-N'-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-sulfurică

- La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (60 mg, 0.149 mmol) în piridină se adaugă N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamidă (49 mg, 0.238 mmol, 1.6 eq). Amestecul se agită la o temperatură de 50°C timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 19.4% (15 mg).

- 40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77(t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 521.14; Masa observată: 522.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.480 min).

- 45 Exemplul 245.

Diamidă N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N'-(furan-2-ilmetil)sulfurică

- 50 La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (100 mg, 0.248 mmol) în piridină se adaugă N-(furan-2-ilmetil)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamidă (97 mg, 0.398 mmol, 1.6 eq). Amestecul se agită la o temperatură de 50°C timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 18% (25 mg).

- 55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.10-4.09 (d, 2H), 3.88 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 561.14; Masa observată: 562.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.513 min).

Exemplul 246.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) *terț*-butil (4-(3-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbamat

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c), utilizând metoda din Exemplul 131(d).

5 b) N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-2', 4'-difluor-[1, 1'-bifenil]-3-il) acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 246(a) (0.2 g, 0.359 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă (1.2 ml) TFA la o temperatură de 0° C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează sub vid, se stinge cu bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 10 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 17.7% (0.29 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.70-8.69. (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); Masa calculată: 456.48; Masa observată: 457.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.19 min).

15 Exemplul 247.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(tiazol-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c) (100 mg, 0.225 mmol) în THF (6 ml), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și bromură de tiazol-2-il zinc(II) (155 mg, 0.677 mmol, 3.0 eq.), rezultă produsul cu un randament de 25% (25 mg).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.08 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 447.46; Masa observată: 448.0 [M+H]⁺

Exemplul 248.

25 N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c), utilizând metoda din Exemplul 246.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44-8.34 (m, 3H), 8.04 (br s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 456.15; Masa observată: 457.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

Exemplul 249.

N-(5-(5-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c), utilizând metoda din Exemplul 246.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 3H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 455.16; Masa observată: 456.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.78 min).

Exemplul 250.

40 N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizand metoda din Exemplul 246, rezultă produsul cu un randament de 97.6% (0.40 g).

45 ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, 2H), 7.91-7.88. (t, 2H), 7.84-7.81 (dd, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.19 (s, 3H); Masa calculată: 455.46; Masa observată: 456.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.29 min).

Exemplul 251.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

50 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h) (200 mg, 0.452 mmol) în THF (6 ml), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și bromură de tiazol-2-il zinc(II) (310 mg, 1.35 mmol, 3.0 eq), rezultă produsul cu un randament de 25% (50 mg).

Exemplul 252.

N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

55 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metoda din Exemplul 1(i).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.25 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 4H), 2.1 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 455.16; Masa observată: 456.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul 253.

N-(5-(5-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- 5 a) *terț*-butil (4-(1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbammat

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metoda menționată în Exemplul 1(i).

- 10 b) N-(5-(5-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 253(a) (15 mg, 0.02 mmol) în DCM se adaugă TFA (1 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h și se concentrează, se obține produsul cu un randament de 50.4% (6 mg).

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49(s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 4H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (s, 2H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 458.46; Masa observată: 459.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.43 min).

Exemplul 254.

N-(5-(5-(2-aminotiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- 20 La o soluție de N-(5-(5-(2- brom acetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (100 mg, 0.20 mmol) în etanol se adaugă tiouree (20 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq). Amestecul se agită la temperatura de 60° C timp de 3 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 14.7% (14 mg).

- 25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.10-6.99 (m, 3H), 2.10 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.4; Masa observată: 462.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.80 min).

Exemplul 255.

N-(5-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- 30 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metoda din Exemplul 246.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 456.4; Masa observată: 457.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.56 min).

Exemplul 256.

- 35 N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidine-4-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a) (50 mg, 0.128 mmol), utilizand metoda din Exemplul 225 și utilizând acid 1-metilpiperidinecarboxilic (22 mg, 0.154 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un randament de 30% (20 mg).

- 40 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15-8.14 (t, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.14-2.0 (m, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.245 min).

Exemplul 257.

- 45 N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2', 4'-difluor-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a), utilizand metoda din Exemplul 225.

- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13(t, 1H), 7.95-7.9 (m, 2H), 7.82-7.71(m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.28-7.23(dt, 1H), 6.55-6.54(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.48-2.32 (m, 8H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.57; Masa observată: 528.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.36 min).

Exemplul 258.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamidă

- 55 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.2 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07(t, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92-7.85(m, 2H), 7.8-7.73(m, 3H), 7.59(s, 1H), 7.47-7.41(dt, 1H), 7.28-7.23(dt, 1H), 6.54(m, 1H), 5.24(s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 496.47; Masa observată: 497.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.17min).

Exemplul 259.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a), utilizand metoda din Exemplul 225 și
5 acidul 2-(piperidin-1-il) acetic (41 mg, 0.290 mmol, 1.5eq.), se obține produsul cu un randament de 10.1% (10 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24-8.21 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94-7.92 (dd, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.79-7.77(m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.43 (t, 1H), 6.57-6.56 (t, 1H), 3.14(s,2H); 2.67(s,1H); 2.33 (s,1H); 1.90 (s,1H); 1.60-1.59 (t, 5H); 1.40 (s,2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.2[M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.3 min).

Exemplul 260.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(pirolidin-1-il)acetamidă

15 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.17-8.16 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.83 (dd, 3H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.58-6.57 (t, 1H), 3.73 (s, 2H); 3.02 (t,4H); 2.00-1.94 (m,7H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 498.53, Masa observată: 499.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.6 min).

20 Exemplul 261.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-etilpiperidin-3-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 225.

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.56 (d, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.14-3.04 (d, 2H), 3.0-2.89 (t, 2H), 2.13 (d, 1H), 2.00-1.95 (d, 1H), 1.73-1.69 (d, 1H), 1.55 (d, 1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 540.6; Masa observată: 541.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.22 min).

Exemplul 262.

30 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizand metoda din Exemplul 255.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.56 (d, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.14-3.04 (d, 2H), 3.0-2.89 (t, 2H), 2.13 (d, 1H), 2.00-1.95 (d, 1H), 1.73-1.69 (d, 1H), 1.55 (d, 1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 526.58; Masa observată: 527.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.15 min).

Exemplul 263.

40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e) (250 mg, 0.644 mmol), 4-azidotetrahidro-2H-piran (90 mg, 0.77 mmol, 1.2 eq.), iodură de cupru (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită la o temperatură de 90° C timp de 16 h. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un
45 randament de 45% (150 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s,1H) 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76 (m,3H), 7.53 (s,1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 2.10 (s,3H), 2.0-2.12 (m,4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 514.5; Masa observată: 514.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.32 min).

50 Exemplul 264.

N-(5-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e) (300 mg, 0.77 mmol), azidă de sodiu (150 mg, 2.32 mmol, 3.0 eq.), iodură de cupru (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită timp de 16 h la
55 temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 64.3% (200 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s,1H) 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.94 (d, 1H), 7.85-7.76 (m,3H), 7.56 (d,1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H);

CL-MS (ESI): Masa calculată: 430.4; Masa observată: 431.2 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 0.69 min).

Exemplul 265.

N-(5-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 17(e) (100 mg, 0.25 mmol), azidă de sodiu (25mg, 0.387 mmol, 1.5 eq.), (brommetil)ciclopropan (41 mg, 0.310 mmol, 1.2 eq.), iodură de cupru (5 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită timp de 16 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 80.6% (100 mg).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 10.4 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 0.63-0.56 (2H, d), 0.50-0.46 (2H, d); CL-MS (ESI): Masa calculată: 484.5; Masa observată: 484.8 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 266.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de 2',4'-difluor-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină (60 mg, 0.126 mmol) în DCM se adaugă piridină (19 mg, 2.52 mmol, 2.0 eq.), urmată de etansulfonil clorură (19 mg, 0.152 mmol, 1.2 eq.). După finalizarea reacției solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 42% (30 mg).

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 4H), 1.6-1.49 (m, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 564.6; Masa observată: 565.4 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 267.

N-(5-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de 5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (70 mg, 0.18 mmol) în DCM se adaugă piridină (42 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq.), urmată de etansulfonil clorură (27 mg, 0.216 mmol, 1.2 eq.). Reacția se monitorizează prin LCMS. După finalizarea reacției solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 2.3% (2 mg).

Exemplul 268.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (300 mg, 0.77 mmol), azidă de sodiu (76 mg, 1.15 mmol, 1.5 eq.), (brommetil)ciclopropan (125 mg, 0.92 mmol, 1.2 eq.), iodură de cupru (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită timp de 16 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 82.6% (310 mg).

1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H), 8.99 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.63-0.60 (2H, d), 0.50-0.48 (2H, d); CL-MS (ESI): Masa calculată: 485.4; Masa observată: 486.1 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.52 min).

Exemplul 269.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (250 mg, 0.644 mmol), 4-azidotetrahidro-2H-piran (90 mg, 0.77 mmol, 1.2 eq.), iodură de cupru (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită la o temperatură de 90°C timp de 16 h. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 45% (150 mg).

1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.3-7.24 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.0-2.12 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 515.5; Masa observată: 516.5 $[M+H]^+$ (temperatura camerei: 1.37 min).

Exemplul 270.

Etil 2-(4-(3-(5-acetamido-2', 4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetat

- Un amestec din N-(5-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-bifenil-3-il)acetamidă (200 mg, 0.51 mmol), azidă de sodiu (90 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq.), etil 2- brom acetat (100 mg, 0.61 mmol, 1.2 eq.), ascorbat de sodiu (100 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) și sulfat pentahidrat de cupru (45.9 mg, 0.255 mmol, 0.5 eq.) în DMSO, THF și apă (1:1:1, 3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 76% (200 mg).
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.02-8.99 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71-7.70 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 517.45; Masa observată: 517.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.47 min).

Exemplul 271.

- 2-(4-(3-(5-acetamido-2', 4'-difluor-[1, 1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-6-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) acetamidă

- La un amestec de compus din Exemplul 270 (100 mg, 0.19 mmol) în metanol se adaugă amoniu metonalic la o temperatură de 0°C și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se distilează complet și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 13% (12 mg).

δ 10.5 (s, 1H) 9.14-8.97 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81-7.80 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.8 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 515.5; Masa observată: 516.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.37 min).

Exemplul 272.

- N-(5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- Un amestec de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (300 mg, 0.77 mmol), azidă de sodiu (75 mg, 1.15 mmol, 1.5 eq.), iodură de cupru (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) în DMF se agită timp de 16 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 90% (300 mg).

Exemplul 273.

- N-(5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

- La o soluție de 5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (70 mg, 0.179 mmol) în DCM se adaugă piridină (42 mg, 0.53 mmol, 3.0 eq.), urmată de etansulfonil clorură (20 mg, 0.179 mmol, 1.0 eq.). Reacția se monitorizează prin CLMS. După finalizarea reacției solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 9.3% (8 mg).

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.0-8.97 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 3.31-3.24 (q, 2H), 1.39-1.34 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 481.4; Masa observată: 481.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.36 min).

Exemplul 274.

- N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

- La o soluție de 2',4'-difluor-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină (65 mg, 0.136 mmol) în DCM se adaugă piridină (21 mg, 2.72 mmol, 2.0 eq.), apoi etansulfonil clorură (21 mg, 0.164 mmol, 1.2 eq.). După constatarea, că reacția este completă, solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 42% (30 mg).

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.04 (s, 1H), 8.99-8.98 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H) 7.95 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.58-3.55 (t, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.29-1.24 (t, 3H), 1.08-1.06 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 565.5; Masa observată: 565.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.44 min).

- Exemplul 275.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de 5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (50 mg, 0.112 mmol) în DCM se adaugă piridină (26 mg, 0.33

mmol, 3.0 eq.) și etansulfonil clorură (17 mg, 0.135 mmol, 1.2 eq.). După ce reacția este completă, solventul se elimină prin distilare și produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 33% (20 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H) 9.02-8.99 (m, 2H), 8.81 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H) 7.95 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.25 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.42-3.26 (m, 2H), 1.34-1.24 (t, 3H), 0.63-0.60 (t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 535.5; Masa observată: 535.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.133 min).

Exemplul 276.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamidă

La o soluție de 5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (50 mg, 0.11 mmol) în DMF se adaugă acid ciclopropancarboxilic (11 mg, 0.13 mmol, 1.2 eq.), urmat de HATU (91 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.) și DIPEA (43 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană, rezultă produsul cu un randament de 51% (25 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (s, 1H) 8.99 (d, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.33-4.30 (d, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 0.63-0.61 (t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 511.5; Masa observată: 511.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.63 min).

Exemplul 277.

N-(3-(3-fluorpiridin-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

a) N-(3-brom-5-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)fenil)acetamidă

O soluție de 4-(4-fluor-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (1.6 g, 7.239 mmol), N-(3-amino-5-brom fenil)acetamidă (1.98 g, 8.687 mmol) și fluorură de potasiu (0.503 g, 8.687 mmol) în DMF se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul din titlu cu un randament de 35% (1.1 g); CL-MS (API): Masa calculată: 430.1; Masa observată: 432 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.50 min).

b) N-(3-((2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil)amino)-5-brom fenil)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 277(a) (1.0 g, 2.32 mmol) în THF (20 ml) și metanol (20 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (1.24 g, 23.20 mmol, 10 eq.) în apă (15 ml) și zinc (1.5 g, 23.20 mmol, 10 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul din titlu cu un randament de 90% (0.9 g); CL-MS (API): Masa calculată: 399.1; Masa observată: 400.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.61 min).

c) N-(3-brom-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 277(b) (1.0 g, 2.50 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la 90°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 85% (0.9 g); CL-MS (ESI): Masa calculată: 410.1; Masa observată: 412.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.403 min).

d) N-(3-(3-fluorpiridin-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 277(c) (0.1 g, 0.243 mmol) în 1,2-dimetoxietan (4 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă acid (3-fluorpiridin-4-il)boric (0.041 g, 0.292 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.020 g, 0.024 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.077 g, 0.731 mmol, 3.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 21%.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 426.16; Masa observată: 427.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

Exemplul 278.

N-(3-(3-fluorpiridin-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277 (0.9 g, 2.11 mmol, 1 eq.), utilizand metoda din Exemplul 2 și etansulfonil clorură (60 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un randament de 15.13% (28 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.69-8.68 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.74-7.71 (t, 1H), 7.67-7.64 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.43 (t, 1H), 7.36-7.33 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07-3.02 (cvartet, 2H), 1.22-1.18 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 476.14; Masa observată: 476.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.36 min).

Exemplul 279.

N-(3-(3-clorpiridin-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277(c), utilizând metoda din Exemplul 277(d).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) : δ 10.5 (s, 1H), 8.80 (m, 2H) , 8.66 - 8.63 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 442.13 ; Masa observată: 443.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.28 min).

Exemplul 280.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirimidin-2-amină

O soluție de 1-(5-brom-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.075 g, 0.161 mmol) in 1,4-dioxan (3 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă pirimidin-2-amină (0.018 g, 0.193 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd₂(dba)₃ (0.014g, 0.016 mmol, 0.1 eq.), xantfos (0.037 g, 0.064 mmol, 0.4 eq.) și Cs₂CO₃ (0.209g, 0.644 mmol, 4.0 eq) consecutive și amestecul se degazează adițional încă 5 min și apoi se încălzește la temperatura de 110°C timp de 16 h. Amestecul se filtrează pe un strat de Celite, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 2% metanol în acetat de etil) până la produsul din titlu cu un randament de 11.6% (0.09 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57-8.56 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01-7.97 (s, 3H), 7.84-7.81 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.46-7.432(m, 2H), 7.280-7.286 (m, 1H), 6.95-6.32 (t, 1H), 3.88 (s, 1H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.48; Masa observată: 480.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

Exemplul 281.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il) tiazol-2-amină

Compusul se prepară din 1-(5-brom-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.05 g, 0.107 mmol), utilizând metoda din Exemplul 280 și tiazol-2-amină (0.01 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.), până la produsul din titlu cu un randament de 11.7% (0.06 g).

¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28-7.27 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 3.95(s,3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 484.52; Masa observată: 485.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.01 min).

Exemplul 282.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-amină

Compusul se prepară din 1-(5-brom-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol, utilizand metoda din Exemplul 280.

¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.23(m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.86-5.85 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74(s,3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 481.50; Masa observată: 482.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.45 min).

Exemplul 283.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-amină

Compusul se prepară din 1-(5-brom-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol, utilizand metoda din Exemplul 280.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-8.00. (d, 2H), 7.821 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), Masa calculată: 481.50 Masa observată: 482.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.36 min).

Exemplul 284.

5 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din 4-(4-(1-(5-amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol (88 mg, 0.185 mmol), utilizand metoda din Exemplul 2(b) și etansulfonil clorură (28.6 mg, 0.370 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un

10 randament de 33.6% (35 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01-7.97 (d, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), Masa calculată: 565.63; Masa observată: 566.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.40 min).

15 Exemplul 285.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de N-(5-(6-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0.10 g, 0.182 mmol) în TFA (4 ml) se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează sub vid, se stinge cu bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu randament de 84.3% (0.70 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68-8.67 (D, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-7.96 (dd, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.51-6.48 (d, 1H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată 457.43; Masa observată: 458.1[M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.68 min).

Exemplul 286.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo [4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

30 O soluție de N-(5-(6-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă (0.140 g, 0.234 mmol) în TFA (5 ml) se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează sub vid, se stinge cu bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 23.7% (0.028 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.48-7.45 (d, 2H), 7.30-7.26 (t, 1H), 6.52-6.50 (d, 1H), 3.30-3.28(q, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 507.51; Masa observată: 508.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.1 min).

Exemplul 287.

40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0.15 g, 0.274 mmol), utilizand metoda din Exemplul 286, rezultă produsul cu un randament de 11.2% (0.014 g).

45 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.20-8.19 (s, 1H), 8.05-8.02 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.69-6.67 (d, 1H), 2.65(s, 5H), 2.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată 456.44: Masa observată: 457.1[M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.68 min).

Exemplul 288.

50 N-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă (0.25 g, 0.419 mmol), utilizand metoda din Exemplul 286, rezultă produsul cu un randament de 82.5% (0.175 g).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38 (s, 1H), 9.06 (S, 1H), 8.025-7.954 (m, 2H), 7.83-7.84 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (t, 1H), 6.50-6.47 (d, 1H), 3.33-3.27 (q, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 506.52; Masa observată: 507.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.085 min).

Exemplul 289.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (0.145 g, 0.238 mmol), utilizand metoda din Exemplul 286, rezultă produsul cu un randament de 6.1% (0.09 g).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.19 (s, 1H), 8.07-8.04 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.82 (dd, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.71-7.68 (d, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), Masa calculată: 518.53; Masa observată: 519.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.8 min).

Exemplul 290.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1, 1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de *tert*-butil (5-(3-(5-(ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbammat (0.2 g, 0.32 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă TFA (1.2 ml) la o temperatură de 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează sub vid, se stinge cu bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 17.9% (0.30 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.26 (t, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 518.54; Masa observată: 519.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.71 min).

Exemplul 291.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din *tert*-butil (5-(1-(5-(ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piridin-2-il)carbammat (0.2 g, 0.32 mmol), utilizand metoda din Exemplul 290, rezultă produsul cu un randament de 9.0% (0.18 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05-8.03. (s, 3H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.38 (d, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 1.03-1.01 (d, 4H), Masa calculată: 517.55; Masa observată: 518.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.41 min).

Exemplul 292.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

O soluție de N-(2',4'-difluor-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (0.15 g, 0.272 mmol) în 1,2-dimetoxietan (5 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-brom-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0.058 g, 0.326 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.011, 0.013 mmol, 0.05 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.072, 0.680 mmol, 2.5 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 80% acetat de etil în hexan), se obține produsul din titlu dezirabil cu un randament de 4.2% (0.006 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34-8.33 (s, 1H), 8.00-7.98 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 3.17-3.16 (d, 2H), 2.85-2.84 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 523.58; Masa observată: 523.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.50 min).

Exemplul 293.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(5-fluorpiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

O soluție de N-(2',4'-difluor-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (0.15 g, 0.272 mmol) în 1,2-dimetoxietan (5 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-brom-5-fluorpiridină (0.057 g, 0.326 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.011, 0.013 mmol, 0.05 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.072, 0.680 mmol, 2.5 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 80% acetat de etil în hexan), rezultă produsul din titlu cu un randament de 14.1% (0.02 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.86-7.743 (m, 3H), 7.61-7.60 (d, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 2.89-2.86 (t, 1H), 1.03-1.02 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 520.53; Masa observată: 521.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.64 min).

5 Exemplul 294.

N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metansulfonamidă

a) N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamidă

10 La o soluție degazată (barbotare cu N₂) de N-(3-brom-5-nitrofenil)acetamidă (25 g, 96.89 mmol) în 1,4-dioxan (150 ml) se adaugă 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (29.5 g, 116.27 mmol, 1.2eq), Pd(dppf)Cl₂ (7.9 g, 9.68 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (28.5 g, 290.69 mmol, 3 eq.). Amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C într-un tub închis timp de 6 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se filtrează printr-un strat de Celite. Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul (24 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

b) N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-nitrofenil)acetamidă

20 O soluție de N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamidă (10 g, 32.67 mmol) în 1,2-dimetoxietan (100 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-clor-3-fluorpiridină (4.29 g, 32.67 mmol) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (2.6 g, 3.26 mmol) și carbonat de sodiu apos (10.39 g, 98.03 mmol) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 3% metanol în cloroform), se obține produsul din titlu cu un randament de 70% (6.3 g).

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

c) N-(3-amino-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)acetamidă

30 La o soluție de N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-nitrofenil)acetamidă (5 g, 18.18 mmol) în THF (50 ml), Zn (11.8 g, 181.18 mmol) se adaugă urmată de adăția lentă a NH₄Cl (9.7 g, 181.18 mmol) în 20 ml de apă. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 h. Amestecul se filtrează prin Celite și filtrul se spală cu acetat de etil. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu apă și cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se distilează, se obține produsul cu un randament de 90% (4.2 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 245; Masa observată: 246.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.21 min).

35 d) N-(3-((4-brom-2-nitrofenil)amino)-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)acetamidă

40 Soluția de 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (3.0 g, 13.63 mmol), N-(3-amino-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)acetamidă (4.0 g, 16.36 mmol) și fluorură de potasiu (0.95 g, 16.36 mmol) în DMF se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 30% acetat de etil în hexan), se obține produsul din titlu cu un randament de 50% (3.4 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (brs, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 2.07 (s, 3H).

e) N-(3-((2-amino-4-brom fenil)amino)-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)acetamidă

45 La o soluție de compus din Exemplul 294(d) (3.4g, 7.64 mmol) în THF (35 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (4.08 g, 76.40 mmol, 10 eq.) în apă (15 ml) și zinc (4.98 g, 76.40 mmol, 10 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul din titlu cu un randament de 75% (2.4 g).

50 CL-MS (API): Masa calculată: 415.2, Masa observată: 417.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.35 min).

f) N-(3-(5-brom -1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)acetamidă

55 Un amestec de compus din Exemplul 294(e) (2.4 g, 5.78 mmol) și acid formic (24 ml) se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 6 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul din titlu cu un randament de 73% (1.8 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 425.2; Masa observată: 426.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

g) 3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluorpiridin-2-il)anilină

La o soluție de compus din Exemplul 294(f) (0.6 g, 1.41 mmol) în etanol (20 ml) se adaugă o soluție de NaOH (0.56 g, 14.11 mmol) în 5 ml de apă și amestecul se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 2 h. Amestecul se concentrează și reziduul brut se stinge cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 55% (0.3 g).

CL-MS (API): Masa calculată: 382.0; Masa observată: 385.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.32 min).

h) N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil metan sulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 294(g) (0.15 g, 0.39 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.093 g, 1.17 mmol), apoi metan sulfonil clorură (0.054 g, 0.47 mmol). Amestecul se agită timp de 3 h, se stinge cu apă și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, se obține reziduul brut care se purifică cu silicagel de 60-120 Țol, se obține produsul cu un randament de 60% (120 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 460.1; Masa observată: 460.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.54 min).

i) N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metan sulfonamidă

O soluție de compus din Exemplul 294(h) (0.12 g, 0.260 mmol) în 1,2-dimetoxietan (8 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil) morfolină (0.096 g, 0.313 mmol) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă carbonat de sodiu apos (0.083 g, 0.782 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (0.021 g, 0.026 mmol) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul din titlu cu un randament de 10% (15 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.56 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 4H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.52 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 561.2 ; Masa observată: 561.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.10 min).

Exemplul 295.

N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluorpiridin-2-il)fenil)ciclopropansulfonamidă (150 mg, 0.30 mmol), utilizând metoda din Exemplul 1(i), se obține produsul cu un randament de 15% (10 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, 1H), 7.92 (d, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 2 H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.41-7.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H) 1.03-1.01 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 488.5; Masa observată: 489.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.59 min).

Exemplul 296.

N-(3-(3-metoxipiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(3-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-metoxipiridin-2-il)fenil)ciclopropansulfonamidă (200 mg, 0.40 mmol), utilizând metoda din Exemplul 1(i), se obține produsul din titlu cu un randament de 20% (20 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 8.20 (s, 1H) 7.99 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, 2H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.42-3.26 (m, 2H), 1.34-1.24 (t, 3H), 0.63-0.60 (t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 500.5; Masa observată: 500.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.45 min).

Exemplul 297.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(2',4'-difluor-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție degazată (barbotare cu N₂) de compus din Exemplul 1(h) (0.3 g, 0.68 mmol) în 1,2-dimetoxietan (10 ml) se adaugă 4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (0.26 g, 1.02 mmol, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (55 mg, 0.068 mmol, 0.1 eq.) și acetat de potasiu (0.2 g, 2.04 mmol, 3 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C într-un tub închis timp de 3 h. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se filtrează printr-un strat de Celite. Solventul se elimină

prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 70% acetat de etil în hexan), se obține produsul din titlu cu un randament de 60% (0.2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 489.32; Masa observată: 490.5 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 1.83 min).

- 5 b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 297(a) (0.1 g, 0.204 mmol) în 1,2-dimetoxietan (15 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 4-brom-1-metilimidazol (49 mg, 0.306 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0.0204 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (65 mg, 0.612 mmol, 3.0 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 5% metanol în cloroform) până la produsul din titlu cu un randament de 11% (10 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H), 9.05-9.0 (br s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dt, 1H), 7.3-7.29 (dt, 1H), 3.9(s,3H), 2.15(s,3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 443.45; Masa observată: 444.1 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 298.

1-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

- 20 a) 2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 297 (0.4 g, 2.26 mmol), utilizand metoda din Exemplul 2(a), rezultă produsul cu un randament de 27% (0.1 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 401.41; Masa observată: 402.1 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 1.198 min).

b) 1-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

La o soluție de compus din Exemplul 298(a) (50 mg, 0.124 mmol) în DCM se adaugă furfuril izocianat (0.01 ml, 0.149 mmol, 1.2 eq.), apoi DIPEA (0.06 ml, 0.37 mmol, 3 eq.). Amestecul se agită peste noapte, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 40% (20 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.27-8.22 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.26 (dt, 1H), 6.91-6.88 (t, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.3-6.29 (m, 1H), 4.35-4.33 (d, 2H), 3.94 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 524.52; Masa observată: 525 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 299.

- 40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 298(a), utilizand metodele din Exemplul 294(h).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.4 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.71-7.69 (dd, 1H), 7.59-7.41 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22-3.13 (q, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 493.53; Masa observată: 494 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 300.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b) (0.5 g, 1.02 mmol), utilizand metodele din Exemplul 297, rezultă produsul din titlu cu un randament de 16% (15 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.51-7.5 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 1.38-1.35 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculată: 493.53; Masa observată: 493.9 [(M+H)⁺] (temperatura camerei: 1.232 min).

Exemplul 301.

N-(3-(3-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metansulfonamidă

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlu din Exemplul 294(f), utilizând metodele din Exemplul 294(i).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 4.26-4.23 (t, 2H), 3.57-3.55 (t, 4H), 2.77-2.67 (t, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 525.58; Masa observată: 526.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.11 min).

5 Exemplul 302.

N-(5-(5-(4-acetamido-1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 1(h) (120 mg, 0.271 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă N-(1H-pirazol-4-il)acetamidă (50 mg, 0.407 mmol, 1.5 eq), oxid de cupru(I) (4.9 mg, 0.027 mmol, 0.1 eq) și carbonat de cesiu (176 mg, 0.5429 mmol, 2.0 eq) și apoi se încălzește la o temperatură de 110 °C timp de 48 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu cu un randament de 12.8% (16 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 10.41 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.87-7.71 (m, 5H), 7.53(s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 461.54; Masa observată: 462.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.7 min).

Exemplul 303.

20 Etil 2-(4-(3-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetat

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlul din Exemplul 131(c), utilizând metodele din Exemplul 131(d).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.24(dt, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.25-4.19 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.27-1.24 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 517.49; Masa observată: 518.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.37min).

Exemplul 304.

N-(4'-fluor-5-(6-(tiazol-2-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (300 mg, 0.705 mmol) în THF (8 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă bromură de tiazol-2-il zinc(II) (485 mg, 2.11 mmol, 3.0 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.070 mmol, 0.1 eq.), carbonat de sodiu apos și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul din titlu cu un randament de 40% (120 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ10.43 (s,1H), 8.78 (s,1H), 8.45 (s,1H), 8.08 (s,1H), 8.01 (d,1H), 7.94 (d,1H), 7.85-7.73 (m,4H), 7.55 (s,1H), 7.45 (t,1H), 7.27 (t,1H), 2.13 (s,3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 429.47; Masa observată: 430.00 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.33 min).

Exemplul 305.

40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară utilizând metoda din Exemplul 304 pornind de la compusul din Exemplul 208(a), se obține produsul cu un randament de 10.4% (12 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ10.31(s,1H), 8.80 (s,1H), 8.35 (s,1H), 8.02 (d,1H), 7.94 (d,1H), 7.83-7.75 (m,3H), 7.61 (s,1H), 7.57 (d,1H), 7.49-7.43 (m,2H), 7.28 (dt,1H), 3.19 (s,3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 482.53; Masa observată: 483.2.

Exemplul 306.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizând metoda din Exemplul 304, rezultă produsul cu un randament de 9.6% (15 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ10.35 (s,1H), 8.81 (s,1H), 8.35 (s,1H), 8.01 (d,1H), 7.93 (s,1H), 7.81-7.76 (m,3H), 7.58 (d,2H), 7.49-7.44 (m,2H), 7.29 (t,1H), 3.30 (q,2H), 1.26 (t,3H), CL-MS(ESI): Masa calculată: 496.55; Masa observată: 497.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.12 min).

Exemplul 307.

55 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 208(a), utilizând metoda din Exemplul 208(b) și 1-izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, se obține produsul cu un randament de 9% (18 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.44 (d, 6H); CL-MS (API): Masa calculată: 507.15 ; Masa observată: 508.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.00 min).

5 Exemplul 308.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizând metoda din Exemplul 200(c).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (q, 1H), 7.65 (q, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.28 (q, 2H), 1.46 (d, 6H), 1.25 (t, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 521.17; Masa observată: 522.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 309.

15 N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

20 O soluție de N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă (0.2 g, 0.405 mmol) în 1,2-dimetoxietan (5 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.191 g, 0.810 mmol, 2.0 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (0.032 g, 0.040 mmol, 0.1 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.17 g, 1.012 mmol, 2.5 eq.) și se aplică metoda din Exemplul 1(d). Reziduul brut al produsului se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 80% acetat de etil în hexan), rezultă produsul cu un randament de 52.1% (0.11 g).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44-8.42 (dd, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H); 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.16 (d, 1H), 1.48-1.46 (d, 6H), 1.28-1.25 (t, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 522.57 Masa observată: 523.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

30 Exemplul 310.

N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlu din Exemplul 208(a), utilizand metodele din Exemplul 246.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 491.12; Masa observată: 492.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.28 min).

Exemplul 311.

40 N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizând metodele din Exemplul 246.

45 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.42 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29 (quartet, 2H), 1.26 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 505.14; Masa observată: 506.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.37 min).

Exemplul 312.

1-(5-Acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamidă

50 a) 1-(5-Amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamidă

La o soluție de N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0.5 g, 1.28 mmol, 1 eq.) în etanol (10 ml) se adaugă 20% soluție apoasă de hidroxid de potasiu (0.721 g, 12.88 mmol, 10 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul din titlu cu un randament de 71% (0.32 g).

55 CL-MS (ESI): Masa calculată: 364.11; Masa observată: 365.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.59 min).

b) 1-(5-Acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamidă

Anhidrida acetică (0.1 ml, 1 vol.) se adaugă în picături la o temperatură de 0°C la compusul din Exemplul 312(a) (0.1 g). Amestecul se agită timp 30 min la temperatura camerei și succesiv se stinge prin adăugarea gheții fărâmițate. Precipitatul format se filtrează și se spală cu apă rece, se obține o substanță solidă aproape albă. Substanța solidă se usucă sub vid, se obține produsul cu un

5 randament de 28.8% (32 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.29 (t, 1H), 2.18 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 406.12; Masa observată: 407.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.47 min).

10 Exemplul 313.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) N-(5-((4-cian-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

15 O soluție de N-(5-aminobifenil-3-il)acetamidă (1.5 g, 5.72 mmol), 4-fluor-3-nitrobenzonitril (0.95 g, 5.72 mmol, 1.0 eq.) și fluorură de potasiu (0.33 g, 5.72 mmol, 1.0 eq.) în DMF (15 ml) se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), rezultă produsul din titlu cu un randament de 43% (1 g).

20 b) N-(5-((2-amino-4-cianfenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 313(a) (1.0 g, 2.45 mmol) în THF (15 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (0.52 g, 9.8 mmol, 4 eq.) în apă (5 ml) și zinc (0.64 g, 9.8 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la o temperatură de 45°C timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul din

25 titlu cu un randament de 86% (0.8 g).

c) N-(5-(5-cian-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 313(b) (0.8 g, 2.11 mmol) și acid formic (10 ml) se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h. Acidul formic se elimină prin distilare și substanța brută se dizolvă în acetat de etil. Stratul de acetat de etil se spală cu apă, cu o soluție

30 salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, rezultă reziduul brut cu un randament de 97% (0.8 g).

d) N-(2',4'-difluor-5-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 313(c) (0.1 g, 0.25 mmol) în etanol se adaugă hidroclorură de hidroxilamină (20 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq.) și Et₃N (0.1 ml, 0.75 mmol, 3 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 3 h. Substanțele volatile se elimină prin distilare și substanța solidă brută obținută se spală de câteva ori cu dietil eter, se obține compusul

35 din titlu cu un randament de 100% (0.11 g).

40 e) N-(2',4'-difluor-5-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 313 (d) (0.1 g, 0.237 mmol) în TFA (1 ml) se adaugă trimetilorto acetat (5 ml) și amestecul se încălzește la o temperatură de 100°C timp de 4 h. Substanțele volatile se elimină prin distilare și produsul brut obținut se extrage cu acetat de etil și

45 produsul pur cu un randament de 6.6% (6.6 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 445.14; Masa observată: 446.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.15 min).

Exemplul 314.

50 N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (60 mg, 0.149 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)acetic (30 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq), rezultă produsul cu un randament de 21.9% (18 mg).

55 CL-MS (ESI): Masa calculată: 556.25; Masa observată: 557.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.67 min).

Exemplul 315.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',3'-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamidă (300 mg, 0.540 mmol), utilizând metoda din Exemplul 1(i), rezultă produsul cu un randament de 11.6% (35 mg).

5 NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.40 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.740 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.794-7.713 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 8H), 2.71 (q, 2H), 1.24 (t, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 558.6; Masa observată: 557.0 [M-H]⁻ (temperatura camerei: 0.21 min).

Exemplul 316.

10 N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (75 mg, 0.186 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetic (44.2 mg, 0.279 mmol, 1.5 eq), se obține produsul cu un randament de 34.6% (35 mg).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.42-8.31 (d, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 542.58; Masa observată: 543.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.252 min).

Exemplul 317.

20 1-Ciclopentil-3-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)uree

La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (65 mg, 0.1616 mmol) în DCM se adaugă diizopropilamină (89 mg, 0.485 mmol, 3 eq) și ciclopentil izocianat (19.7 mg, 0.1778 mmol, 1.1 eq). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 12% (10 mg).

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 513.54; Masa observată: 514.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.56 min).

30 Exemplul 318.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamidă

a) *terț*-butil 4-(2-((2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilat

35 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (120 mg, 0.298 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 2-(4-(*terț*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acetic (145 mg, 0.597 mmol, 2 eq), rezultă produsul cu un randament de 10.6% (20 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 628; Masa observată: 629.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.056 min).

40 b) N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 318(a) (12 mg, 0.0191 mmol) în DCM se adaugă TFA (1 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se obține produsul cu un randament de 98% (10 mg).

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.41-8.07 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.92 (s, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 528.22; Masa observată: 529.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.182 min).

Exemplul 319.

50 N-(2', 4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo [4, 5-b] piridin-3-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (75 mg, 0.1865 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 1-metilpiperidin-4-carboxilic (40 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq), rezultă produsul cu un randament de 15% (15 mg).

55 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.97(s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 527.22; Masa observată: 528.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

Exemplul 320.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',3'-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 132(a) (100 mg, 0.249 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetic (85 mg, 0.498, mmol, 2.0 eq.), rezultă produsul cu un randament de 38% (40 mg).

Exemplul 321.

N-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de compus N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (110 mg, 0.198 mmol) în DMSO se adaugă carbonat de potasiu (54 mg, 0.391 mmol, 2.0 eq.). Amestecul se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 10 min, urmată de adăugarea 1-etilpiperazinei (68 mg, 0.595 mmol, 3.0 eq.) și L-prolinei (4.5 mg) și CuI (3 mg). Apoi tubul de etanșare se închide și amestecul se menține la o temperatură de 95°C pentru 24 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 18% (20 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.50 (brs, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.02 (q, 2H), 2.90 (t, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.04 (q, 4H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 537.62; Masa observată: 538.1 [M+H]⁺

Exemplul 322.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',3'-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară ca în Exemplul 321, utilizând (S)-pirolidin-3-ol, rezultă produsul pur cu un randament de 12% (12 mg).

NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.52 (s, 1H), 7.77 (q, 1H), 7.56 (d, 3H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.52 (q, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.87 (q, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.03 (d, 4H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.1; Masa observată: 510 [M-H]⁻ (temperatura camerei: 0.42 min).

Exemplul 323.

N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etan sulfonamidă

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlu din Exemplul 200(b), utilizând metodele din Exemplul 1(i).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.24 (cvartet, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.36 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 547.19 ; Masa observată: 548.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.66 min).

Exemplul 324.

N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etan sulfonamidă

La o soluție de 5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (133 mg, 0.33 mmol) în DCM se adaugă piridină (52 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.), apoi etansulfonil clorură (76 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se folosește în etapa următoare fără purificare ulterioară, 76.68% (125 mg); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.01; Masa observată: 493.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.72 min).

b) N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 324(a) (125 mg, 0.25 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (136 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.), rezultă produsul cu un randament de 21.73% (30 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.94 (t, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 3.31-3.26 (q, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.68-1.65 (m,

2H), 1.28-1.24 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 548.18; Masa observată: 549.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.70 min).

Exemplul 325.

2-(4-(1-(5-amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

La o soluție de N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (0.12 g, 0.125 mmol) în metanol (5 ml) se adaugă (1 ml) clorură de acetyl la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 28% (0.026 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59-7.56 (dd, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.19-4.16 (t, 2H), 3.81-3.78 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 431.44; Masa observată: 432.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.4 min).

Exemplul 326.

N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din titlu din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 1(i).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.73 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.5-7.42 (m, 1H), 7.3-7.26 (dt, 1H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 429.42; Masa observată: 429.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.6 min).

Exemplul 327.

N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlu din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 1(i).

Exemplul 328.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetamidă

a) N-(5-(5-(6-(benziloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă
Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h) (2 g, 4.5 mmol), utilizand metodele din Exemplul 200(c) și 2-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridină (1.68 g, 5.4 mmol, 1.2 eq), rezultă produsul cu un randament de 50% (1.2 g).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 548.2; Masa observată: 549.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.302 min).

b) 5-(5-(6-(benziloxi)-1, 6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2', 4'-difluor-[1, 1'-bifenil]-3-amină

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 328(a) (1.1 g, 2.00 mmol), utilizand metoda din Exemplul 2(a), rezultă produsul cu un randament de 50% (0.7 g).

c) N-(5-(5-(6-(benziloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 328(b) (100 mg, 0.1984 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225, se obține produsul cu un randament de 65% (80 mg).

CL-MS (ESI): Masa calculată: 613; Masa observată: 614 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.681 min).

d) N-(2', 4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1, 6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-il) acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 328(c) (60 mg, 0.0975 mmol) în TFA se încălzește la o temperatură de 50°C timp de 16 h. Amestecul se concentrează, se obține produsul cu un randament de 50% (30 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 523.16; Masa observată: 524.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.343 min).

Exemplul 329.

1-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

a) 1-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

La o soluție de 5-(5-(6-(benziloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (75 mg, 0.148 mmol) în DCM se adaugă furfuril izocianat (19 mg, 0.163 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită peste noapte, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se recrystalizează în eter, se obține compusul din titlu cu un randament de 86% (80 mg).

b) 1-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

La o soluție de compus din Exemplul 329(a) (80mg) în THF (5 ml) și etanol (5 ml) se adaugă 10% paladiu pe carbon (10 mg), apoi 20% hidroxid de paladiu (10 mg). Amestecul se agită sub o atmosferă de hidrogen timp de 2 h. Masa de reacție se filtrează printr-un strat de Celite și se concentrează, produsul brut obținut se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (60-120), utilizând 6% MeOH în clorofom ca eluant, rezultă produsul cu un randament de 58% (40 mg).

Exemplul 330.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) metan sulfonamidă

La o soluție de N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanesulfonamidă (0.15 g, 0.252 mmol) în metanol (5 ml) se adaugă clorură de acetyl (1 ml) la 0°C ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul (0.063 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.59-7.60 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.29-7.25 (t, 1H), 4.97-4.95 (t, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.14 (s, 3H) Masa calculată: 509.1; Masa observată: 510.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.18 min).

Exemplul 331.

N-(2',6'-difluor-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

a) *terț*-butil 4-(4-(3-(5-acetamido-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilate

Compusul din titlu se prepară din compusul din titlu din Exemplul 209(c), utilizând metodele din Exemplul 209(d).

b) N-(2',6'-difluor-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 331(a) (180 mg, 0.293 mmol) în TFA se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează, produsul brut obținut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 13% (20 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77-8.76 (d, 1H), 8.7-8.5 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.31-7.27 (t, 2H), 4.58-4.44 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 4H), 2.32-2.16 (m, 4H), 2.11 (s, 3H) Masa calculată: 513.54; Masa observată: 514.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.32 min).

Exemplul 332.

Acidul 1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxilic

a) Metil 4-((5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-nitrobenzoat

O soluție de N-(5-amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă (1.0 g, 3.813 mmol), metil 4-fluor-3-nitrobenzoat (0.835 g, 4.194 mmol, 1.1 eq.) și fluorură de potasiu (0.265 g, 4.457 mmol, 1.2 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 130°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 40% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 48.78% (0.82 g).

b) Metil 1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxilat

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 332(a), utilizând metodele din Exemplul 1(g) și 1(h), se obține produsul cu un randament de 91.3% (0.58 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.83 (d, 2 H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 421.4; Masa observată: 422 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.52 min).

c) Acidul 1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxilic

La o soluție de compus din Exemplul 332(b) (0.1 g, 0.24 mmol, 1 eq.) în THF (10 ml), metanol (6 ml) și apă (4 ml) se adaugă LiOH (0.049 g, 1.18 mmol, 5 eq.) Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Masa de reacție se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 26% (0.025 g).

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.92 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.28-7.24 (t, 1H), 2.11 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 407.11; Masa observată: 408.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.01 min).

Exemplul 333.

10 N-(5-(5-(4-brom-1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 70 (4 g, 9.73 mmol) în acetic acid (40 ml) se adaugă în picături la temperatura camerei brom (1.53 g, 9.73 mmoles) în acetic acid (10 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 h, se adaugă apă rece și substanța solidă obținută se filtrează și se usucă, rezultă produsul din titlu cu un randament de 63.15% (3 g).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 490.33; Masa observată: 491.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.66 min).

Exemplul 334.

20 N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

a) N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

25 La o soluție de 5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (133 mg, 0.33 mmol) în DCM se adaugă piridină (52 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.), apoi metansulfonil clorură (76 mg, 0.66 mmol, 2 eq.). Amestecul de reacție se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se utilizează în etapa următoare fără purificare ulterioară. 75.0% (120 mg).

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 2 H), 3.16 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.59 min).

b) N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

35 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 334(a) (0.120 g, 0.25 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.253 g, 0.50 mmol, 2.0 eq), reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 19% (0.026 g).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44-8.41 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 534.16; Masa observată: 535.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.70 min).

Exemplul 335.

45 N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 334 pornind de la 5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (133 mg, 0.33 mmol) și utilizând ciclopropansulfonil clorură (20 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.) și 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.115 g, 0.43 mmol, 2.0 eq.), se obține reziduul brut, care se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 27.86% (34 mg).

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 560.18; Masa observată: 561.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.70 min).

Exemplul 336.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamidă

Compusul din titlu se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metodele din Exemplul 205.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 2H); CL-MS (API): Masa calculată: 473.17; Masa observată: 474.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.90 min).

Exemplul 337.

N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

10 a) N-(2',4'-difluor-5-((2-nitro-4-(1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 168(b) (0.8 g, 1.66 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă hidrazină (7 ml) și se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se purifică prin cromatografia cu silica gel, utilizând 1% MeOH în clorform ca eluant, se obține produsul cu un randament de 62% (0.46 g).

15 b) N-(5-((2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 337(a) (0.46g, 1.02 mmol) în THF (3 ml) și metanol (3 ml) se adaugă 10% paladiu pe carbon. Amestecul se agită într-o atmosferă de hidrogen timp de 4 h. Amestecul se filtrează pe un strat de Celite și se concentrează, rezultă produsul cu un randament de 66% (0.28 g).

20 c) N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 337(b) (0.3 g, 0.69 mmol) și acid formic (3 ml) se încălzește la o temperatură de 80°C timp de 2 h. Acidul formic se elimină prin distilare și produsul brut se extrage cu DCM. Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 95% (0.3 g).

25 d) 5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-amină

O soluție de compus din Exemplul 337(c) (0.26 g, 0.465 mmol) în etanol (3 ml) se adaugă 1:1 soluție de HCl și se încălzește la 80°C timp de 1 h. Amestecul se alcalinizează cu o soluție saturată de NaHCO₃ și se extrage cu DCM (2x15 ml). Stratul de DCM se concentrează, se obține produsul cu un randament de 80% (0.28 g).

30 e) N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 337(d) (100 mg, 0.25 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.2 ml), apoi etansulfonil clorură (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge cu apă și se extrage cu DCM (3 × 10 ml). Stratul organic combinat se concentrează și materialul brut se agită cu 10% soluție de NaOH (3 ml) timp de 1 h și se spală cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Stratul apos se extrage cu DCM (2x10 ml). Solventul se elimină prin distilare, materialul brut obținut se purifică prin CLIP preparativă, rezultă produsul din titlu.

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 13 -12.5 (brs, 1H), 10.4-10.2 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.56 (m, 2), 7.42-7.42 (m, 2H), 7.3-7.25 (dt, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.35-3.25(q,2H),1.27-1.24 (t, 3H); CL-MS (API): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.32 min).

Exemplul 338.

45 N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 208(a), utilizând metodele din Exemplul 208(b).

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.68 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.44-7.4 (m, 2H), 7.3-7.22 (dt, 1H), 6.81-6.8 (d, 1H), 3.11 (s, 3H); CL-MS (API): Masa calculată: 465.48 ; Masa observată: 466.32 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.4min).

Exemplul 339.

55 N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 334(a), utilizând metodele din Exemplul 246.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.12; Masa observată: 493.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.20 min).

Exemplul 340.

N-(2',5'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din 2',5'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amină (70 mg, 0.175 mmol), utilizând metoda din Exemplul 2(b) și etansulfonil clorură (26 mg, 0.21 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul pur cu un randament de 16.2% (14 mg).

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.49-7.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 493.53; Masa observată: 494.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.133 min).

Exemplul 341.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il) metan sulfonamidă

La o soluție *terț*-butil (5-(3-(2',4'-difluor-5-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbammat (0.2 g, 0.33 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă TFA (1.2 ml) at o temperatură de 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 h. Amestecul se concentrează în vid, se stinge cu bicarbonat de sodiu și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 16.9% (0.28 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.50; Masa observată: 493.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.39 min).

Exemplul 342.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2', 4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(pirolidin-1-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 29(a) (75 mg, 0.193 mmol), utilizând metoda din Exemplul 225 și acid 2-(pirolidin-1-il)acetic (37.3 mg, 0.289 mmol, 1.5 eq.), rezultă produsul cu un randament de 31.18% (30 mg).

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.17-8.16 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.83 (dd, 3H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.58-6.57 (t, 1H), 3.73 (s, 2H); 3.02 (t, 4H); 2.00-1.94 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 498.53, Masa observată: 499.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.6 min).

Exemplul 343.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il) metan sulfonamidă

Compusul se prepară din 5-(1-(5-amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piridin-2-amină (50 mg, 0.121 mmol), utilizând metoda din Exemplul 2(b) și metansulfonil clorură (27.7 mg, 0.242 mmol, 2.0 eq.), se obține produsul cu un randament de 37.2% (22 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04-8.20 (d, 3H), 7.89-7.87 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.44 (d, 2H), 7.39-7.38 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 491.51 Masa observată: 492.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.24 min).

Exemplul 344.

N-(5-(5-(4-amino-3-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il) acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 246.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.25 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 472.15; Masa observată: 473.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.47 min).

Exemplul 345.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il) etan sulfonamidă

Compusul se prepară ca în Exemplul 343, utilizând etansulfonil clorură (46.8 mg, 0.363 mmol, 2.0 eq.), se obține produsul cu un randament de 36.1% (33 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04-7.99 (t, 3H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.59-7.58 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.31(d, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.32-3.27 (q, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), CL-MS (ESI): Masa calculată: 505.54; Masa observată: 506.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.2 min).

Exemplul 346.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din *terț*-butil (5-(3-(5-(etilsulfonamido)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbammat (0.2 g, 0.33 mmol) cu aplicarea metodei din Exemplul 290, se obține produsul cu un randament de 17.9% (0.30 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64. (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 3.25-3.23 (q, 2H), 1.26-1.23 (t, 3H), Masa calculată: 506.53; Masa observată: 507.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.2 min).

Exemplul 347.

N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul din titlu se prepară ca în Exemplul 340, pornind de la N-(5-(6-brom-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 492.12; Masa observată: 493.0 [M+H]⁺ (temperatura CAMEREI: 0.20 min).

Exemplul 348.

1-(2',4'-difluor-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)uree

La o soluție de compus din Exemplul 132(a) (60 mg, 0.149 mmol) în DCM se adaugă DIPEA (0.1 ml, 0.447 mmol, 3 eq.), apoi bi 2-(izocianatometil)furan (22 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 16 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 44.87% (35 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.3 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 3.90 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 525.17; Masa observată: 526.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.49 min).

Exemplul 349.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 203(a), utilizând metodele din Exemplul 203(b).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 1.0 (s, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 505.14; Masa observată: 506.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 350.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din titlu din Exemplul 203(a), utilizând metodele din Exemplul 203(b).

¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.62-8.59 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 4H), 7.67-7.56 (m, 4H), 7.15-7.1 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 1.2-1.1 (m, 4H); CL-MS (API): Masa calculată: 502.54; Masa observată: 503.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.15 min).

Exemplul 351.

1-(5-(Ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 312(a) (100 mg, 0.27 mmol), utilizand metoda din Exemplul 2(b) și ciclopropansulfonil clorură (42 mg, 0.30 mmol, 2.0 eq.), rezultă produsul cu un randament de 27.34% (35 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 2.89-2.86 (t, 1H), 1.02-1.01 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 468.11; Masa observată: 469.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.23 min).

Exemplul 352.

N-(2', 4'-difluor-5-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (0.15 g, 0.242 mmol), utilizând metoda din Exemplul 330, rezultă produsul cu un randament de 78% (0.063 g).

¹H +NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.76-7.62 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.01 (m, 5H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 535.57; Masa observată: 536.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.0 min).

Exemplul 353.

Diamida N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din titlu din Exemplul 210(a), utilizând metodele din Exemplul 210(b).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.4 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.06-7.03 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.77 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 508.54; Masa observată: 509.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.96 min).

Exemplul 354.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din titlu din Exemplul 131(c), utilizând metodele din Exemplul 131(d).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.0 (br, 1H), 10.2 (br, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87-7.71 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.48-7.42 (s, 1H), 7.3-7.25 (dt, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.35-3.25 (q, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.42 min).

Exemplul 355.

Diamida N-(2'-fluor-4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 191(c), utilizând metodele din Exemplul 210 (a) și (b).

¹H NMR, 400 MHz: (DMSO-*d*₆): 10.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.04-7.00 (dd, 1H), 6.97-6.94 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.8 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 520.58; Masa observată: 521 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.38 min).

Exemplul 356.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metan sulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 334(a) (0.2 g, 0.417 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.196 g, 0.834 mmol, 2.0 eq.), rezultă produsul cu un randament de 45% (0.095 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.766-8.762 (d, 1H), 8.44-8.42 (dd, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.942-7.93 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.48-1.47 (d, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 508.54; Masa observată: 509.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.55 min).

Exemplul 357.

N-(5-(5-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metodele din Exemplul 246.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 2.1 (s, 3H); Masa calculată: 454.16; Masa observată: 454.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.58 min).

Exemplul 358.

N-(5-(6-(4-amino-3-fluorfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 131(c), utilizând metodele din Exemplul 246.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 5.35 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 473.15; Masa observată: 474.4 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.51 min).

Exemplul 359.

Diamidă 1-ciclopropil-3-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfurică

- 5 a) Diamidă 1-(5-(5-(6-(benziloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-ciclopropil sulfurică

La o soluție de 5-(5-(6-(benziloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-amină (120 mg, 0.2380 mmol) în piridină se adaugă N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamidă (78 mg, 0.380 mmol, 1.6 eq.). Amestecul se agită la temperatura de 50° C timp de 16 h, se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil (3 × 50 ml). Stratul organic combinat se spală cu 1 N HCl și 1N NaOH, cu apă, cu o soluție salină saturată și se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 10% (15 mg).

- 15 b) Diamidă 1-Ciclopropil-3-(2',4'-difluor-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfurică

O soluție de compus din Exemplul 359(a) (14 mg, 0.0224 mmol) în TFA (1 ml) se încălzește la o temperatură de 50°C timp de 16 h. Amestecul se concentrează, rezultă produsul cu un randament de 83% (10 mg).

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 11.8 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.31 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.45-0.42 (m, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 533.13; Masa observată: 534.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.195min).

Exemplul 360.

Diamidă 1-Ciclopropil-3-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfurică

- 25 Compus se prepară din compusul din Exemplul 2(a) (50 mg, 0.1246 mmol), utilizând metoda din Exemplul 359(a), se obține produsul cu un randament de 9.3% (6 mg).

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 520.0; Masa observată: 521.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.94 min).

Exemplul 361.

N-(2',4'-difluor-5-(6-(3-fluorpiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- 35 Compusul se prepară din compusul din titlu din Exemplul 131(c), utilizând metodele din Exemplul 131(d).

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.47-7.42 (t, 1H), 7.29-7.25 (t, 1H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 459.13; Masa observată: 460.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.50 min).

- 40 Exemplul 362.

N-(5-(5-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

- 45 O soluție de N-(2',4'-difluor-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (100 mg, 0.181 mmol) în THF/EtOH/apă (5:5:2) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 4-brom-1-metil-1H-pirazol-3-amină (35 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă consecutiv bis(tri-*tert*-butilfosfin)palladiu(0) (5 mg, 0.009 mmol, 0.05 eq.) și carbonat de cesiu (170 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq.) și amestecul degazează timp de încă 5 min și se încălzește la temperatura de 90°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 27% (25 mg).

- 50 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.77-7.07 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.5-1.49 (d, 2H), 1.30-1.26 (t, 2H), 1.03-1.01 (t, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 520.5; Masa observată: 521.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.676 min).

Exemplul 363.

N-(5-(5-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 200(b), utilizând metoda din Exemplul 200(c), se obține produsul din titlu cu un randament de 12% (8 mg).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31-3.24 (q, 2H), 1.39-1.34 (t, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 508.54; Masa observată: 509.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.85 min).

Exemplul 364.

(Z)-N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de N-(5-(5-acetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (110 mg, 0.235 mmol) în etanol se adaugă hidrociorură de hidroxil amină (24.7 mg, 0.353 mmol) și amestecul se încălzește la o temperatură de 80° C timp de 2 h. Amestecul se concentrează sub vid și se spală cu eter, se obține produsul cu un randament de 49% (55 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.25(s,3H), 1.01-1.00 (m,4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 482.5; Masa observată: 483.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.475 min).

Exemplul 365.

2-(5-(1-(5-Acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamidă

a) Etil 2-(5-(1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetat

Un amestec din N-(5-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorbifenil-3-il)acetamidă (258 mg, 0.6 mmol), etil-2-azidoacetat (180 mg, 0.8 mmol, 1.3 eq.), ascorbat de sodiu (125 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.) și sulfat de pentahidrat de cupru (80 mg, 0.32 mmol, 0.5 eq.) în t-butanol și apă (1:1, 3 ml) se agită timp de 12 h la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă și precipitatul format se filtrează și se usucă, se obține produsul cu un randament de 75% (250 mg).

b) Acidul 2-(5-(1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetic

La o soluție de compus din Exemplul 365(a) (250 mg, 0.48 mmol) în THF/metanol/apă (1:1:0.5, 5 ml) se adaugă LiOH·H₂O (40 mg, 0.968 mmol, 2 eq.) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul se concentrează și produsul brut obținut se extrage cu acetat de etil și apă și se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se obține produsul cu un randament de 42% (100 mg).

c) 2-(5-(1-(5-acetamido-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1

La o soluție de compus din Exemplul 365(b) (100 mg, 0.2 mmol) în DMF se adaugă HOBt (30 mg, 0.224 mmol, 1.1 eq.), apoi EDC (40 mg, 0.224 mmol, 1.1 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 h, apoi la amestecul de reacție răcit în prealabil se adaugă 25% soluție de amoniac și se agită timp de 4 h. Amestecul apoi se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut obținut se purifică prin CSS preparativă, rezultă produsul cu un randament de 5% (5 mg).

Exemplul 366.

N-(2',4'-Difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a) (50 mg, 0.125 mmol) în THF, utilizând metoda din Exemplul 2(b) și 2-cloretansulfonil clorură (30 mg, 0.187 mmol, 1.5 eq.), se obține produsul cu un randament de 29% (18 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.1 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.31-6.27 (d, 1H), 6.09-6.06 (d, 1H), 3.95 (s,3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 491.5; Masa observată: 492.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.413 min).

Exemplul 367.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-hidroxi-etansulfonamidă

a) 2-(Benziloxi)-N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) în THF, utilizând metoda din Exemplul 2(b) și 2-(benziloxi)etansulfonil clorură (87 mg, 0.374 mmol, 1.5 eq.), se

obține produsul cu un randament de 69% (100 mg). CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-hidroxietansulfonamidă

5 La o soluție de compus din Exemplul 367(a) (100 mg, 0.17 mmol) în metanol (2 ml) și THF (1 ml) se adaugă 10% Pd/C (10 mg, 0.1 eq.) și hidroxid de palladiu pe carbon (10 mg, 0.1 eq.). Vasul de reacție se purjează cu N₂ timp de 5 min. Apoi amestecul se hidrogenează cu H₂ timp de 12 h. Amestecul se filtrează printr-un strat de Celite și filtratul se concentrează, se obține compusul cu un randament de 13% (11 mg).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.76-7.58 (m, 5H), 7.48 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 509.53; Masa observată: 510.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.853 min).

Exemplul 368.

15 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidin-4-carboxamideă

Compusul din titlu se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metodele din Exemplul 240.

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.14-7.1 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.89 (t, 4H), 2.7 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.0 min).

Exemplul 369.

N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

25 a) N-(5-((4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

30 La o soluție de compus din Exemplul 22(a) (0.25 g, 0.608 mmol) în *tert*-butanol se adaugă 2-amino etanol (0.05 ml, 0.912 mmol, 1.5 eq.) și se agită la temperatura camerei timp de 30 min. se adaugă iod (0.25 g, 1.82 mmol, 3 eq.) și K₂CO₃ (0.25 g, 1.82 mmol, 3 eq.) și amestecul se agită la temperatura de 75° C timp de 24 h. Amestecul se stinge cu soluție de tiocianat de sodiu și se extrage cu acetat de etil (3 × 50 ml). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin flash cromatografia combinată (5% metanol în cloroform), se obține produsul cu un randament de 60% (0.15 g).

35 b) N-(5-((2-amino-4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)fenil)amino)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

La o soluție de compus din Exemplul 369(a) (150 mg, 0.33 mmol) în THF (3 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (70 mg, 1.32 mmol, 4 eq.) în apă (1 ml) și zinc (86 mg, 1.32 mmol, 4 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 78% (0.11 g).

40 c) N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 369(b), utilizând metoda din Exemplul 22(d), se obține produsul cu un randament de 78% (0.11 g).

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.7(d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.10-8.05 (m, 3H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.12 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 432.4; Masa observată: 432.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.288 min).

Exemplul 370.

50 N-(5-(5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 313(d), utilizând metodele din Exemplul 313(e).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (t, 2H), 7.88 (t, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 431.4; Masa observată: 432.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.485 min).

Exemplul 371.

N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 369, utilizând metodele din Exemplul 2.

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15-8.14 (t, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.14-2.0 (m, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 512.55; Masa observată: 513.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.632 min).

Exemplul 372.

- 10 Diamida 1-(2',4'-Difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)sulfurică

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 245, se obține produsul cu un randament de 10% (7 mg).

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2 H), 7.57 (t, 3 H), 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 2H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.5; Masa observată: 480.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.34 min).

Exemplul 373.

- 20 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metodele din Exemplul 233.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.11(s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.088-3.082 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 526.58; Masa observată: 527.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.183 min).

Exemplul 374.

2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol
a) 1-brom-3-metoxi-5-nitrobenzen

- 30 La o soluție de 1-brom-3,5-dinitrobenzen (5 g, 20.2 mmol) în metanol (50 ml) se adaugă metoxid de sodiu (1.3 g, 24.3 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se încălzește în reflux timp de 12 h și apoi se stinge cu 10% HCl. Substanța solidă formată se filtrează și se usucă, se obține compusul cu un randament de 65% (3 g).

b) 3-brom-5-metoxianilină

- 35 La o soluție de 1-brom-3-metoxi-5-nitrobenzen (1 g, 4.33 mmol) în THF (10 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (1.83 g, 34.6 mmol, 8 eq.) în apă (5 ml) și zinc (1.93 g, 34.6 mmol, 8 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min și se filtrează. Filtratul se diluează cu apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, se obține produsul cu un randament de 92% (0.8 g).

c) N-(3-brom-5-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilină

- 40 O soluție de compus din Exemplul 374(b) (1 g, 4.78 mmol, 1.2 eq.), 3-brom-5-metoxianilină (0.8 g, 3.98 mmol) și fluorură de potasiu (0.23 g, 3.98 mmol, 1 eq.) în DMF se încălzește la o temperatură de 120°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 50% acetat de etil în hexan), se obține produsul cu un randament de 42% (0.81 g).

d) 1-(3-brom-5-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 1(g) și 1(h), pornind de la compusul din Exemplul 374(c) (0.81 g, 2.02 mmol), se obține produsul cu un randament de 52% (0.35 g).

- 50 e) 1-(2',4'-Difluor-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Compusul se prepară din compusul of Exemplul 374(d) (0.35 g, 0.92 mmol), utilizând metoda din Exemplul 277(d) și acid 2,4-difluorfenil boric (0.17 g, 1.09 mmol, 1.2 eq.), se obține produsul cu un randament de 25% (95 mg).

f) 2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol

- 55 La o o suspensie de clorură de aluminiu (77mg, 0.576 mmol) și tiouree (15 mg, 0.192 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă o soluție de compus of Exemplul 374(e) (80 mg, 0.192 mmol) în DCM (3 ml). Amestecul se încălzește la o temperatură de 50° C timp de 5 h. Amestecul se stinge, se extrage ca în Exemplul 2(d) și se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează, rezultă produsul cu un randament de 17% (15 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 402.4; Masa observată: 403.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.282 min).

Exemplul 375.

- 5 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)pirazin-2-amină

O soluție de compus din Exemplul 2(a) (100 mg, 0.24 mmol) în toluen (6 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă 2-clor pirazină (34 g, 0.29 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă consecutiv Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.), xantfos (28 mg, 0.04 mmol, 0.2eq.) și Cs₂CO₃ (242 mg, 0.74 mmol, 3.0 eq) și amestecul se deghazează ulterior timp de 5 min și apoi se încălzește la o temperatură de 110°C timp de 16 h. Amestecul se filtrează printr-un strat Celite, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLIP preparativă, se obține produsul cu un randament de 10% (11 mg).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26-8.25(m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 3H), 7.93(s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79-7.34 (m, 2H), 7.62-7.59(dd,1H), 7.47-7.4(m,2H), 7.28-7.24(dt, 1H), 3.87(s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.48; Masa observată: 480.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.54 min).

Exemplul 376.

- 20 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-3-amină

a) 1-(5-brom-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

La o soluție de compus din Exemplul 2(a) (0.80 g, 1.995 mmol) în HBr (8 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaNO₂ (0.26 g în 2 ml of apă) și Amestecul se agită la o tempoeatură de 0°C timp de 20 min. Apoi la o temperatură de 0°C se adaugă CuBr în HBr (0.572 g, 3.99 mmol, 2.0 eq în 3 ml of HBr) și amestecul se agită la temperatura de 50°C timp de 10 min. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare sub o presiune redusă, se obține produsul cu un randament de 80.9% (0.750 g). CL-MS (ESI): Masa calculată: 465.2; Masa observată: 467.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.75 min).

- 30 b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-3-amină

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 376(a), utilizând metoda din Exemplul 280.

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.93(m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.45 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.33-7.32 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.23-6.22 (d,1H), 6.23-6.27 (m,1H), 3.97 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 468.46; Masa observată: 468.46 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.282 min).

Exemplul 377.

- 40 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridazin-3-amină

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 376(a), utilizând metoda descrisă în Exemplul 280.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.34-8.33(m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.6-7.57 (dd, 1H), 7.53-7.4 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 479.48; Masa observată: 403.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.282 min).

Exemplul 378.

- 50 N-(4'-ciano-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanulfonamidă

a) 3- brom-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)anilină

La o soluție de compus din Exemplul 277(c) (1.6 g, 3.89 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (1.56 g, 38.9 mmol,10.0 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 85°C timp de 5 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare sub o presiune redusă, se obține produsul cu un randament de 90% (1.3 g).

- 55 b) N-(3-brom-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)ciclopropanulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 378(a) (200 mg, 0.54 mmol) în DCM se adaugă piridină (86 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq.) și apoi clorură de ciclopropan sulfonil (93 mg, 0.65 mmol, 1.2 eq.).

Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare sub o presiune redusă, se obține produsul cu un randament de 59% (75 mg).

c) N-(4'-ciano-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropanulfonamidă

- 5 Compusul se prepară din compusul din Exemplul 378(b) (100 mg, 0.21 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c) și acid 4-cian fenil boric (38 mg, 0.32 mmol, 2.5 eq.), se obține produsul cu un randament de 24% (25 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.2-10.3 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.94(m, 6H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.6-7.58 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.0 (d, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 494.59; Masa observată: 495.15 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.4 min).

Exemplul 379.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(4-metilpiperazine-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

- 15 La o soluție de compus din Exemplul 332(b) (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) în 1,4-dioxan (5 ml) se adaugă trimetil aluminiu (49 mg, 0.59 mmol, 2.5 eq.). Amestecul se agită timp de 10 min, apoi se adaugă N-metil piperazină (35 mg, 0.35 mmol, 1.5 eq.) și amestecul se încălzește la o temperatură de 110°C într-un tub închis etanș timp de 12 h. Amestecul se răcește până la temperatura camerei, se filtrează prin Celite și filtratul se concentrează, produsul brut format se
- 20 purifică prin CLÎP preparativă, rezultă produsul cu un randament de 21% (24 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.77(d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68-7.6 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.8-3.5 (br, 4H), 2.6-2.4 (br, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 489.52; Masa observată: 489.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.15 min).

- 25 Exemplul 381.

N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

a) 1-(5-amino-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazole-5-carbonitril

- La o soluție de compus din Exemplul 313(c) (1.0 g, 2.88 mmol, 1.0 eq.) în etanol (20 ml) se adaugă KOH (0.486 g, 8.66 mmol, 3.0 eq.) în formă de soluție apoasă de 20% și amestecul se
- 30 încălzește la o temperatură de 80°C timp de 6 h. Solventul se elimină prin distilare sub o presiune redusă și materialul brut se agită cu apă și acetat de etil. Acetat de etil se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează, se obține produsul cu un randament de 78% (0.7g).

b) N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamidă

- Compusul se prepară din compusul din Exemplul 380(a) (100 mg, 0.28 mmol) și clorură de etansulfonil (40 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq.), utilizând metoda din Exemplul 2(b), se obține produsul
- 35 cu un randament de 16% (22 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 7.58-7.45(m, 4H), 7.29-7.25 (t, 1H), 3.3 (m, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 438.45; Masa observată: 438.9 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.5 min).

- 40 Exemplul 381.

1-(2',4'-difluor-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

a) 2,4-Difluor-5'-metil-3'-nitro-bifenil

- Compusul se prepară din 1-brom-3-metil-5-nitro-benzen (1.5g, 6.94 mmol) și acid difluorfenil boric (1.3g, 8.33 mmol, 1.2 eq.), utilizând metoda din Exemplul 1(d), rezultă produsul cu un
- 45 randament de 27% (0.65g).

b) 2',4'-difluor-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-amină

- La o soluție de compus din Exemplul 381(a) (1.4 g, 5.62 mmol) în THF (20 ml) se adaugă o soluție de clorură de amoniu (2.4 g, 44.9 mmol, 8 eq.) în apă (8 ml) și zinc (2.92 g, 44.9 mmol, 8 eq.). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 h și se filtrează. Filtratul se diluează cu
- 50 apă și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, rezultă produsul cu un randament de 92% (1.3 g).

c) 1-(2',4'-difluor-5-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

- Compusul se prepară din compusul din Exemplul 381(b) (1.3 g, 5.93 mmol), utilizând metodele din Exemplul 1 etapele de la (f) până la (i), se obține produsul cu un randament de 10%
- 55 (20 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.5-7.4 (t, 1H), 7.3-7.2(t, 1H), 3.9(s, 6H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 400.42; Masa observată: 401.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.6 min).

Exemplul 382.

N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3'-(1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277(c), utilizând metoda descrisă în Exemplul 277(d).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.1 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.81-7.8 (d, 1H), 7.77-7.5 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 2.1 (s, 1H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 473.53; Masa observată: 474.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.47 min).

Exemplul 383.

N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-(1H-pirol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277(c), utilizând metoda descrisă în Exemplul 277(d).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.6-7.48 (m, 3H), 6.3 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 472.54; Masa observată: 473.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 384.

N-(2',4'-difluor-5-(5-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă, utilizând metoda din Exemplul 321.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.38 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 3.9 (s, 4H), 3.2 (s, 4H), 2.9 (m, 1H), 1.05 (d, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 510.56; Masa observată: 473.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.39 min).

Exemplul 385.

(E)-N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(metoxiimino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-acetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă, utilizând metoda descrisă în Exemplul 364.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.25-7.24 (dt, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.0 (d, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 496.53; Masa observată: 497.0 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.68 min).

Exemplul 386.

N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă, utilizând metoda descrisă în Exemplul 200(c).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.4 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.32-7.25 (dt, 1H), 4.8-4.65 (m, 1H), 2.95-2.15-1.6 (m, 8H), 1.02 (d, 4H). CL-MS (ESI): Masa calculată: 559.63; Masa observată: 560.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.19 min).

Exemplul 387.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(2-oxopirolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

A soluție de N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (50 mg, 0.099 mmol, 1 eq.) în DMSO (2 ml) se degazează prin barbotare cu azot timp de 10 min. Se adaugă iodură de cupru(I) (11.3 mg, 0.059 mmol, 0.6 eq.), K₂CO₃ (42 mg, 0.298 mmol, 3 eq.), N,N-dimetil glicină HCl (11 mg, 0.079 mmol) și 2-pirolidonă (42 mg, 0.49 mmol, 5 eq.) și amestecul se degazează ulterior timp de 10 min și apoi se încălzește la o temperatură de 110°C timp de 16 h. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil, se filtrează printr-un strat de Celite, se spală cu apă și cu o soluție salină saturată. Stratul de acetat de etil se usucă deasupra sulfatului de sodiu. Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 90% (45mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.65 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.28-7.24 (dt, 1H), 3.9 (t, 2H), 2.88-2.8 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.0 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 508.54; Masa observată: 508.7 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

5 Exemplul 388.

N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277(c), utilizând metoda descrisă în Exemplul 277(d).

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.3(s,1H), 8.61 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 397.43; Masa observată: 398.22 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.46 min).

Exemplul 389.

15 N-(3-(3-fluorpiridin-4-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 277(c), utilizând metoda descrisă în Exemplul 277(d).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.8-7.65 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 426.45; Masa observată: 427.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.26 min).

Exemplul 390.

N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

25 La o soluție de compus din Exemplul 326 (50 mg, 0.116 mmol) în DCM se adaugă piridină (0.5 ml), apoi clorură de ciclopropanesulfonil (20 mg, 0.139 mmol, 1.2 eq.). Amestecul se agită timp de 1 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 2(b). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 90% (42 mg).

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.1 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 533.5; Masa observată: 534.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.61 min).

Exemplul 391.

35 N-(2'-fluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din N-(2'-fluor-5-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă, utilizând metodele din Exemplele 1, 2 și 200(c), se obține produsul cu un randament de 26.6% (20 mg).

40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.6 (m, 5H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 1.17-1.0 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 487.55; Masa observată: 488.6 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.45 min).

Exemplul 392.

45 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

a) *terț*-butil 4-(4-(1-(5-(ciclopropanesulfonamido)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilat

50 Compusul se prepară din N-(5-(5-brom-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă (100 mg, 0.19 mmol), utilizând metoda din Exemplul 200(c), se obține produsul din titlu cu un randament de 26.6% (20 mg).

b) N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 392(a) (60 mg, 0.08 mmol), utilizând metoda din Exemplul 331(b), se obține produsul cu un randament de 40% (0.020 g).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.27 (t, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.12-3.09 (d, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.70-2.64 (t, 2H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.00-0.99 (m, 2H), 0.97 (s, 1H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 574.20; Masa observată: 574.8 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.27 min).

Exemplul 393.

N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-(pirolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamidă

Compusul se prepară utilizând metodele din Exemplul 392.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.72 (q, 1H), 7.69-7.62 (q, 2H), 7.55-7.52 (d, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.34-3.16 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 560.62; Masa observată: 561.3 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.39 min).

10 Exemplul 394.

N-(5-(5-(4-amino-3-fluorfenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 1(h), utilizând metoda din Exemplul 253.

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.25 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 472.15; Masa observată: 473.5 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 1.47 min).

Exemplul 395.

20 N-(2',4'-difluor-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamidă

Compusul se prepară din compusul din Exemplul 2(a), utilizând metoda din Exemplul 233.

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.31-7.26 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.5-3.4 (br, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.8 (s, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 541.59; Masa observată: 542.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.1 min).

Exemplul 396.

N-(3-(5-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamidă

30 a) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamidă

O soluție de compus din Exemplul 277(c) (0.9 g, 2.2 mmol) în 1,4-dioxan (20 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Se adaugă bis(pinacolato)dibor (0.67 g, 0.1855 mmol, 1.2 eq.) și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă consecutiv Pd(dppf)Cl₂ (0.0107g, 0.0131 mmol, 0.05 eq.) și acetat de potasiu (0.539 g, 5.49 mmol, 2.5 eq.) și amestecul se degazează ulterior timp de 5 min și apoi se încălzește la 100°C timp de 12 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se spală cu hexan, se obține produsul din titlu brut (1.1 g).

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.17 (s, 6H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 457.23; Masa observată: 457.90 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.480-0.493 min).

b) N-(3-(5-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamidă

45 O soluție de 2-brom-5-fluorpiridină (0.2 g, 1.136 mmol) în 1,2-dimetoxietan (16 ml) se degazează prin barbotare cu N₂ timp de 5 min. Compusul din Exemplul 396(a) (1.03 g, 2.253 mmol, 2.0 eq.) se adaugă și amestecul se degazează timp de încă 5 min. Se adaugă consecutiv Pd(dppf)Cl₂ (0.0463 g, 0.0567mmol, 0.05 eq.) și carbonat de sodiu apos (0.3 g, 2.83 mmol, 2.5 eq.) și amestecul se degazează ulterior timp de încă 5 min și apoi se încălzește la o temperatură de 90°C timp de 3 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (60-120 silica gel, 3% metanol în DCM), se obține produsul din titlu cu un randament de 52% (250 mg).

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). CL-MS (ESI): Masa calculată 426.16; Masa observată: 427.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.491 min).

c) 3-(5-Fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) anilină

La o soluție de compus din Exemplul 396(b) (250 mg, 0.586 mmol) în etanol (30 ml) se adaugă o soluție apoasă de NaOH (230 mg, 5.75 mmol, 10 eq.) și amestecul se încălzește la 85°C timp de 16 h. Amestecul se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin

distilare, reziduul brut obținut se utilizează în etapa următoare fără purificare. Randamentul constituie 250 mg.

CL-MS (API): Masa calculată: 384.15; Masa observată: 385.2 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.312 până la 0.413 min).

- 5 d) N-(3-(5-fluorpiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamidă

La o soluție de compus din Exemplul 396(c) (250 mg, 0.651 mmol) în THF (15 ml) se adaugă piridină (0.154 g, 1.946 mmol, 3.0 eq.), apoi clorură de ciclopropansulfonil (0.11 g, 0.7746 mmol, 1.2 eq.). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 12 h, se stinge și se extrage ca în Exemplul 1(d). Solventul se elimină prin distilare, reziduul brut format se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul cu un randament de 5% (15.6 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.25 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.94-7.91 (m, 2 H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 1.01-0.996 (m, 4H); CL-MS (ESI): Masa calculată: 488.14; Masa observată: 489.1 [M+H]⁺ (temperatura camerei: 0.847 până la 1.048 min).

Abrevieri:

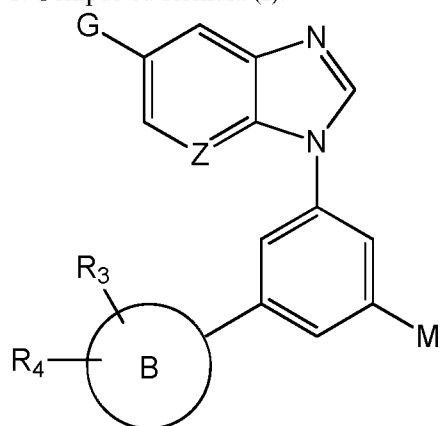
- BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
 DMF - *N,N*-dimetilformamide
 THF - Tetrahidrofuran
 20 TEA - Trietil amină
 DCM – Diclorometan
 DMSO - Dimetilsulfoxid
 EDC - 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimid hidroclorură
 HATU - 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu hexafluorfosfat
 25 metanaminu
 HOBt - Hidroxibenzotriazol
 DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamină
 TBAF - tetra-*n*-butilammoniu fluorură
 Pd(dppf)Cl₂ - 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)diclorură
 30 Pd(PF₃)₄ - Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)
 Pd₂(dba)₃ - Tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0).

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WenjunZhou et al. A Structure-Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors. Chemistry & Biology, 2010, vol. 17, nr. 3, p. 285-295 (regăsit în internet la 2017.08.29 URL: <<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074552110000761>>>)
2. Matthew Squires et al. Potent, Selective Inhibitors of Fibroblast Growth Factor Receptor Define Fibroblast Growth Factor Dependence in Preclinical Cancer Models. Molecular Cancer Therapeutics, 2011, vol. 10, nr. 9, p. 1542-1552 (regăsit în internet la 2017.08.29 URL: <<<http://mct.aacrjournals.org/content/10/9/1542>>>)
3. Oriol Casanovas et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. Cancer Cell, 2005, vol. 8, nr. 4, p. 299-309 (regăsit în internet la 2017.08.29 URL: <<[http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(05\)00298-9](http://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(05)00298-9)>>)
4. WO 2009019518 A1 2009.02.12
5. WO 2005021531 A1 2005.03.10

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):

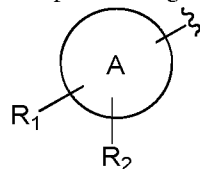


(I)

în care,

Z reprezintă CH sau N;

G reprezintă o grupă cu formula



în care A reprezintă un inel fenil sau un inel heterociclic cu 5-12 membri;

R₁ reprezintă H, C₁₋₇ alchil, C₃₋₇ cicloalchil, C₃₋₇ cicloalchil C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi, C₁₋₇ alchil carbonil, amino, hidroxi, hidroxi C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alchilamino C₁₋₇ alchil, fenil C₁₋₇ alcoxi, -NHC(O)-R₂₁, -R₁₂-C(O)-R₁₃, -SO₂-R₁₄ sau -E-R₆;

R₂ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil sau oxo;

B reprezintă un inel carbociclic sau heterociclic cu 5-12 membri;

R₃ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi, ciano sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₄ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil sau oxo;M reprezintă hidroxil, C₁₋₇ alchil sau -NHR₅;

R₅ reprezintă H, -C(O)R₇, -SO₂R₈, -C(O)-D-R₉ sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₆ reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₇ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, C₃₋₇ cicloalchil, C₁₋₇ alcoxi, C₁₋₇ alcoxi C₁₋₇ alchil, carboxi C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi carbonil C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alchilamino C₁₋₇ alchil, -NH-R₁₀ sau -NH-X₁-R₁₁;

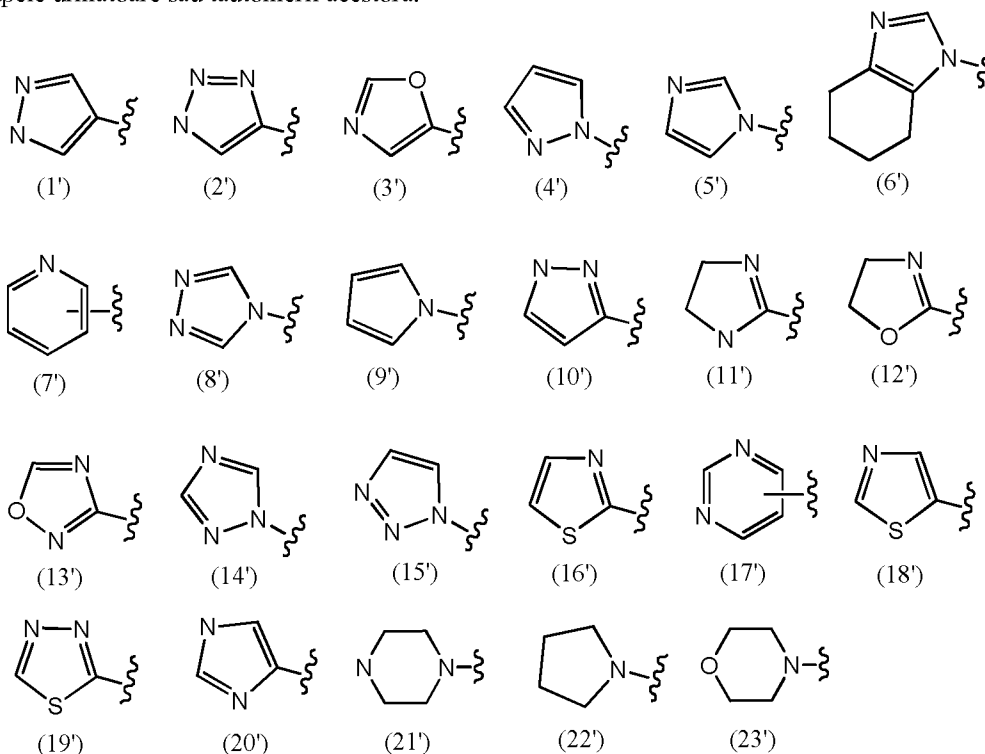
R₈ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, C₃₋₇ cicloalchil, hidroxi C₁₋₇ alchil, -NR₁₈R₁₉, -NH-X₂-R₂₀, fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;

R₉ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;R₁₀ reprezintă C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;R₁₁ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;R₁₂ și R₂₁ reprezintă C₁₋₇ alchil;R₁₃ reprezintă C₁₋₇ alcoxi, amino sau hidroxi;R₁₄ reprezintă C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;R₁₈ și R₁₉ reprezintă independent H, C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;R₂₀ reprezintă fenil sau un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit;E este o legătură sau C₁₋₇ alchil;D este o legătură sau C₁₋₇ alchil;X₁ și X₂ independent sunt o legătură sau C₁₋₇ alchil;

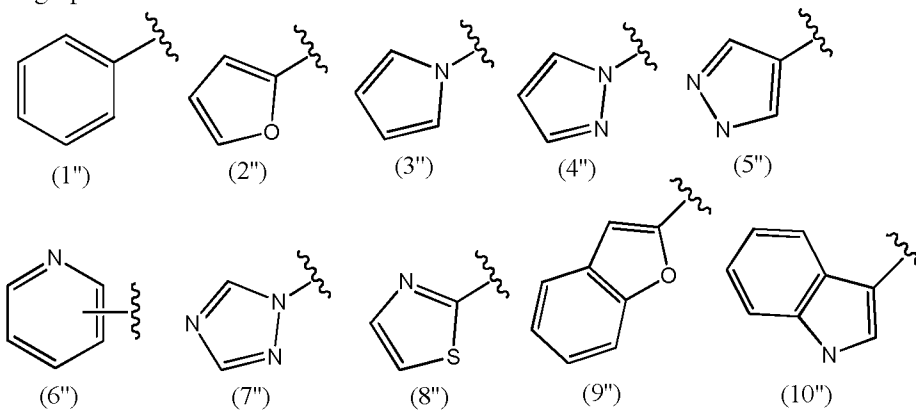
și săruri farmaceutic acceptabile ale acestora.

2. Compus, conform revendicării 1, în care M reprezintă -NHR₅.

3. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-2, în care inelul A reprezintă una dintre grupele următoare sau tautomerii acestora:



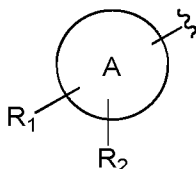
4. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care inelul B reprezintă oricare dintre grupele următoare sau tautomerii acestora:



5. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care Z reprezintă CH.

6. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care Z reprezintă N.

7. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care G reprezintă o grupă cu formula



în care A reprezintă un inel cu formula (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (10'), (12'), (14'), (16') sau (20') așa cum sunt definite în revendicarea 3;

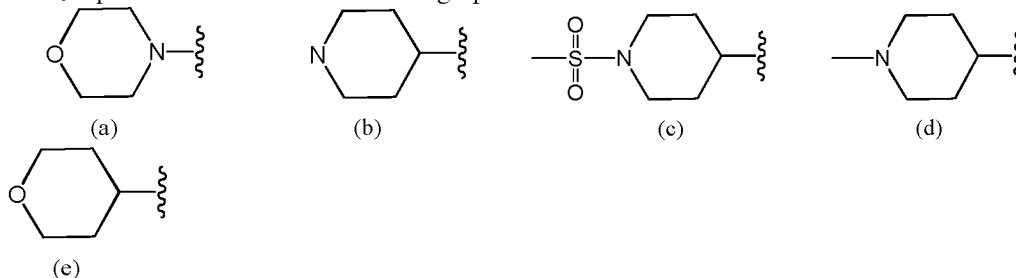
R₁ reprezintă H, C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi, hidroxi C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alchilamino C₁₋₇ alchil sau -E-R₆;

R₂ reprezintă H;

B reprezintă un inel cu formula (1"), (2"), (3"), (4") sau (6") așa cum sunt definite în revendicarea 4;

E reprezintă o legătură sau C₁₋₇ alchil;

R₆ reprezintă una dintre următoarele grupe

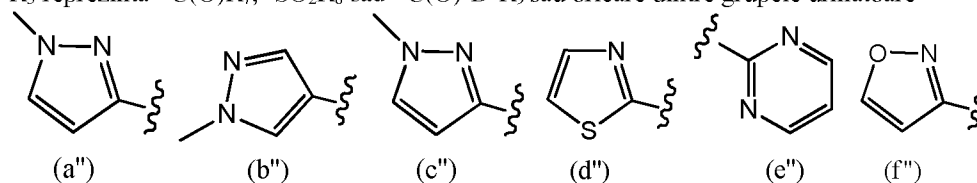


R₃ reprezintă H, halogen, C₁₋₇ alchil, C₁₋₇ alcoxi sau ciano;

R₄ reprezintă H sau halogen;

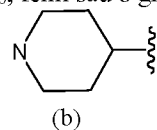
M reprezintă -NHR₅;

R₅ reprezintă -C(O)R₇, -SO₂R₈ sau -C(O)-D-R₉ sau oricare dintre grupele următoare

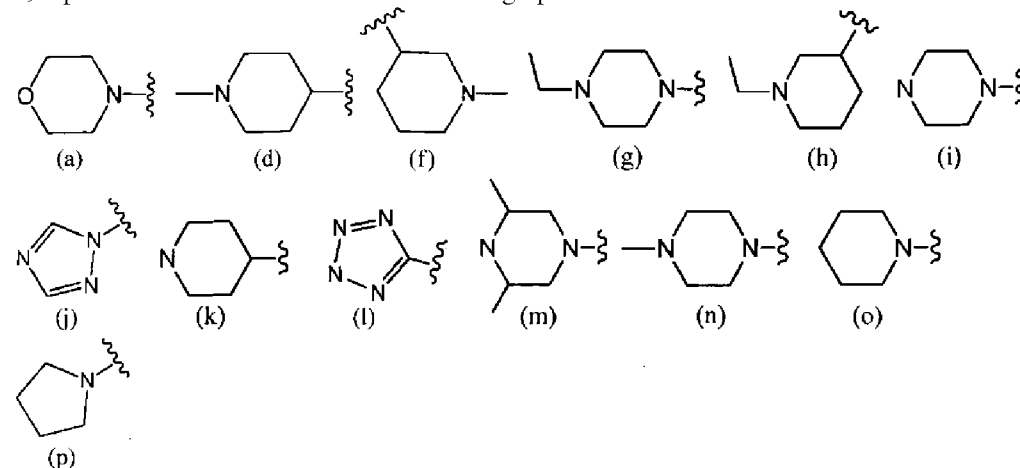


R₇ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, -NH-R₁₀ sau -NH-X₁-R₁₁;

R₈ reprezintă C₁₋₇ alchil, C₂₋₇ alchenil, C₃₋₇ cicloalchil, hidroxi C₁₋₇ alchil, -NR₁₈R₁₉, -NH-X₂-R₂₀, fenil sau o grupă

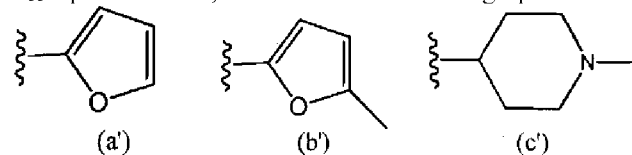


R₉ reprezintă fenil sau una dintre următoarele grupe



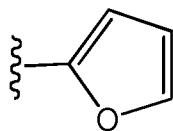
R₁₀ reprezintă C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;

R₁₁ reprezintă fenil, 4-fluorfenil sau una din grupele următoare



R₁₈ și R₁₉ reprezintă independent H, C₁₋₇ alchil sau C₃₋₇ cicloalchil;

R₂₀ reprezintă grupa



(a') ;

X_1 și X_2 reprezintă independent o legătură sau C_{1-7} alchil, și

D reprezintă o legătură sau C_{1-7} alchil.

8. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care B reprezintă un inel cu formula (1'') sau (6'') așa cum sunt definite în revendicarea 4.

9. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care A reprezintă un inel cu formula (1'), (2'), (4'), (7'), (10'), (14'), (16') sau (20') așa cum sunt definite în revendicarea 3.

10. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-9, în care B reprezintă fenil, R_3 reprezintă un halogen și R_4 reprezintă H sau un halogen.

11. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care M reprezintă $-NHC(O)R_7$, în care R_7 reprezintă C_{1-7} alchil, C_{2-7} alchenil, C_{3-7} cicloalchil, $-NH-R_{10}$ sau $-NH-X_1-R_{11}$, în care R_{10} reprezintă C_{1-7} alchil sau C_{3-7} cicloalchil, X_1 reprezintă o legătură sau C_{1-7} alchil și R_{11} reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit cu una sau două grupe C_{1-7} alchil.

12. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care M reprezintă $-NHSO_2R_8$, în care R_8 reprezintă C_{1-7} alchil, C_{2-7} alchenil, C_{3-7} cicloalchil, fenil sau $NR_{18}R_{19}$ și în care R_{18} și R_{19} reprezintă independent H, C_{1-7} alchil sau C_{3-7} cicloalchil.

13. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care M reprezintă $-NHC(O)-D-R_9$, în care D reprezintă o legătură sau C_{1-7} alchil și R_9 reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit cu una sau două grupe C_{1-7} alchil.

14. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-10, în care R_5 reprezintă un inel heterociclic cu 5-6 membri opțional substituit cu una sau două grupe C_{1-7} alchil.

15. Compoziție farmaceutică cu conținut de un compus cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia împreună cu un purtător farmaceutic acceptabil.

16. Compus cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare în tratamentul unei stări în care este dezirabilă inhibarea FGFR kinazei.

17. Compus cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare în tratamentul cancerului.