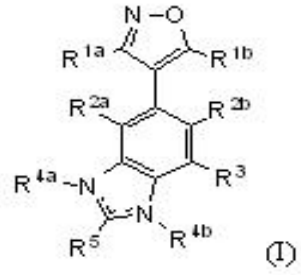
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

| | | | |
|---|---|---|---|
| Radicación | 15 289518 0000 0000 | 2015-12-04 10:37:21 | |
| Trámite | 11 | PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | |
| Evento | 378 | FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I | |
| Actuación | 411 | PRESENTACION | Folios: 34 |
| Dependencia | 2020 | DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES | |
| Pago #1 | 131651 | $ 503500 | |

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
# SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

| 1 | **Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos) | | |
|---|---|---|---|
| DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO | | | |
| **2** | **Datos del Solicitante / Titular** | | |
| **Nombre:** | GILEAD SCIENCES, INC. | **Dirección Electrónica:** | clientes@cavelier.com |
| **Dirección:** | 333, LAKESIDE, DRIVE, CALIFORNIA | **Domicilio/País de constitución:** | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - FOSTER CITY |
| **Identificación:**<br>☐ CEDULA DE CIUDADANIA<br>☐ CEDULA DE EXTRANJERIA<br>☒ EMPRESA EXTRANJERA<br>☐ NIT<br>☐ PASAPORTE<br>**Número:** 68094- | | | |
| **3** | **Solicitantes** | | |

| | Apellidos - Nombres o Razón Social | Tipo | Identificación |
|---|---|---|---|
| 1. | GILEAD SCIENCES, INC. | EE | 68094 |

| 4 | Datos del Inventor | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nombre:** | Evangelos AKTOUDIANAKIS | **Dirección Electrónica:** | clientes@cavelier.com |
| | **Dirección:** | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América | **Domicilio/País de constitución:** | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - FOSTER CITY |
| | **Identificación:**<br>☐ CEDULA DE CIUDADANIA<br>☐ CEDULA DE EXTRANJERIA<br>☐ EMPRESA EXTRANJERA<br>☐ NIT<br>☐ PASAPORTE<br>☒ No Aplica<br>**Número:** - | | | |

| 5 | Inventor(es) | |
|---|---|---|
| | **Apellidos - Nombres** | **Domicilio** |
| 1. | AKTOUDIANAKIS Evangelos | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 2. | CHIN Gregory | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 3. | CORKEY Britton Kenneth | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 4. | DU Jinfa | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 5. | ELBEL Kristyna | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 6. | JIANG Robert H. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 7. | KOBAY-ASHI Tetsuya | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 8. | LEE Rick | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 9. | MARTINEZ Ruben | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |

| | | |
|---|---|---|
| 10. | METOBO Samuel E. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 11. | MISH Michael | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 12. | MUNOZ Manuel | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 13. | SHEVICK Sophie | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 14. | SPERANDIO David | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 15. | YANG Hai | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |
| 16. | ZABLOCKI Jeff | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA |

| **6** | **Datos Inventor(es)** |
|---|---|

| | **País de Residencia** | **Departamento/Estado** | **Ciudad** | **Dirección** |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 2. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 3. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 5. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 6. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 7. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 8. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 9. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 10. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 11. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 12. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 13. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 14. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 15. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |
| 16. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | CALIFORNIA | FOSTER CITY | c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América |

| **7** | **Datos del Representante Legal / Apoderado** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nombre:** | JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI | **Dirección Electrónica:** | cavelier@cavelier.com |
| | **Dirección:** | CARRERA. 4 No. 72-35 | **Domicilio/País de constitución:** | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C. |

**Identificación:**

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

**Número:** 79780910-

**Presentación de Poder**

| | |
|---|---|
| Año de Radicación | |
| Número de Radicación | |

| **8** | **Datos Solicitud: PCT / WO** | | |
|---|---|---|---|
| **Número Solicitud:** | PCT/US2014/037344 | **Fecha Solicitud:** | 08/05/2014 |
| **Número Publicacion:** | WO 2014/182929 A1 | **Fecha Publicacion:** | 13/11/2014 |

| **9** | **Declaraciones de prioridad** | ☒ SI ☐ NO |
|---|---|---|

| | (33) País de origen | Codigo del país | (31) No. Solicitud | (32) Fecha |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | US | 61/821,612 | 08/05/2013 |
| 2. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | US | 61/826,912 | 23/05/2013 |
| 3. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | US | 61/860,229 | 30/07/2013 |
| 4. | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | US | 61/951,347 | 11/03/2014 |

| **10** | **Reivindicaciones** | | |
|---|---|---|---|
| **Número reivindicaciones:** | 24 | **Pago Reivindicaciones:** | No |

**11 Reducción de tasas.**

*Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.*

☐ SI ☒ NO

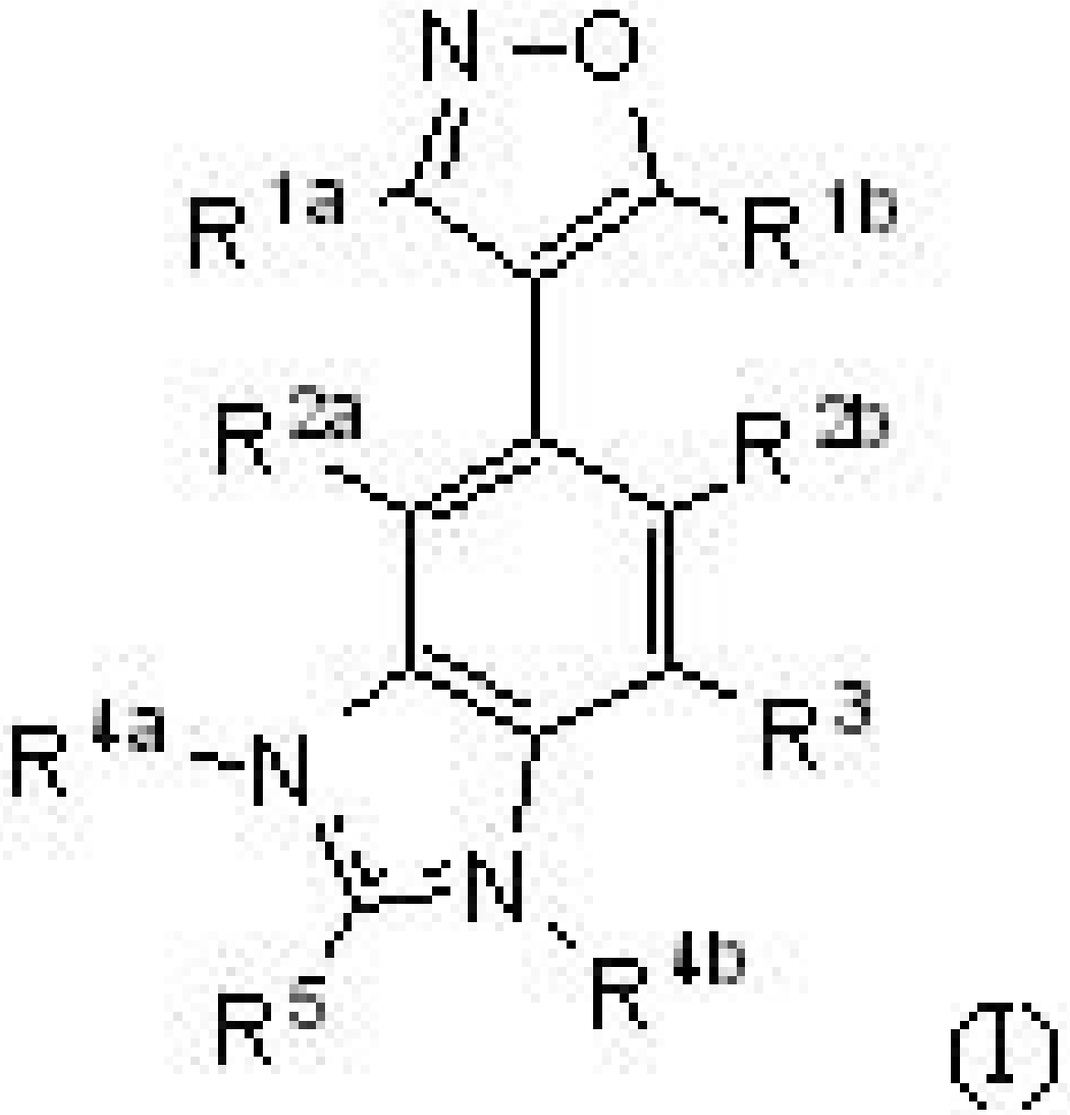
**Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.**

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

**Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos**

**12 Documentos Anexos**

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☐ Otros Anexos




(I)

# DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO

**[0001]** Esta aplicación invoca los beneficios de la Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/821.612, presentada el 9 de mayo de 2013, Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/826.912, presentada el 23 de mayo de, 2013, Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/860.229, presentada el 30 de julio de 2013, y la Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/951.347, presentada el 11 de marzo de 2014, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

**[0002]** La presente solicitud se relaciona con compuestos químicos que pueden inhibir o los cuales pueden modular de otra forma la actividad de una proteína que contiene bromodominio, incluyendo la proteína que contiene bromodominio 4 (BRD4) y con composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, y métodos para usar y hacer dichos compuestos.

## ANTECEDENTES

**[0003]** La familia extraterminal y de bromodominio (BET) de proteínas (proteínas BET) son lectores del código epigenético que acopla la acetilación de residuos de lisina en histonas a cambios en la estructura de cromatina y la expresión génica. La familia BET incluye BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT, todos los cuales se expresan ampliamente en tejidos diversos, con la excepción de BRDT, cuya expresión está limitada a los testículos. Véase Wu, S.Y. & Chiang, C.M., J. Biol. Chem., 282: 13141-13145 (2007). Cada miembro de la familia BET contiene bromodominios en tándem en las regiones N-terminales que se unen específicamente a residuos de lisina acetilados en las histonas H3 y H4. Id. Una vez que se unieron a las histonas, las proteínas BET reclutan complejos proteicos que modulan la

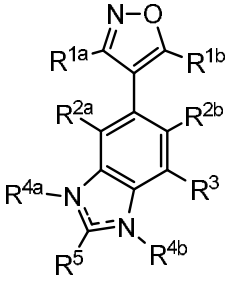
transcripción génica ya sea directamente, como supresores o activadores de transcripción o indirectamente, como complejos de remodelación de cromatina. BRD4 es el miembro mejor estudiado de la familia BET y se sabe que reconoce preferentemente las marcas epigenéticas de la histona tetra-acetilada H4. Véase Filippakopoulos, P., y col., Cell, 149: 214-231 (2012). BRD4 recluta el complejo p-TEFb para nucleosomas que, a su vez, fosforila el extremo C terminal de la polimerasa de ARN II y aumenta la extensión de transcripción de los genes cercanos. Véase Yang, Z., y col., Mol. Cell Biol., 28: 967-976 (2008); Urano, E., y col., FEBS Lett., 582: 4053-4058 (2008).

**[0004]** El código epigenético, que incluye la acetilación de histonas, está altamente perturbado en muchas enfermedades patológicas, lo que produce una expresión aberrante de genes que controlan el destino celular, la diferenciación celular, la supervivencia celular y los procesos inflamatorios. Véase, por ejemplo, Cohen, I., y col., Genes Cancer, 2: 631-647 (2011); Brooks, W.H., y col., J. Autoimmun., 34: J207-219 (2010); Wierda, R.J., y col., J. Cell Mol. Med., 14: 1225-1240 (2010); Shirodkar, A.V. & Marsden, P.A., Curr. Opin. Cardiol., 26: 209-215 (2011); Villeneuve, L.M., y col., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 38: 401-409 (2011). Las proteínas BET, que incluyen BRD4, se han identificado como mediadores importantes de los perfiles de expresión génica alterados encontrados en muchas enfermedades incluyendo cáncer, diabetes, obesidad, aterosclerosis, trastornos cardiovasculares y renales e infección viral. Véase Muller, S., y col., Expert Rev. Mol. Med., 13: e29 (2011); Zhou, M., y col., J. Virol., 83: 1036-1044 (2009); Chung, C.W., y col., J. Med. Chem., 54: 3827-3838 (2011). Por ejemplo, MYC se ha visto implicado en la mayoría de los cánceres humanos y las proteínas BET se han identificado como factores de regulación de c-Myc. La inhibición de

BET, incluyendo BRD4 ha demostrado regular por disminución la transcripción de MYC. Véase Delmore, J.E., y col. Cell, 146, 904-17 (2011); Lovén, J. y col., Cell, 153, 320-34 (2013). Por lo tanto, se necesitan inhibidores y moduladores de proteínas BET, incluyendo BRD4.

RESUMEN

**[0005]** Un aspecto provee un compuesto de Fórmula (I)




(I)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^{2a}$ y $R^{2b}$ son en forma independiente entre sí H o halo;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

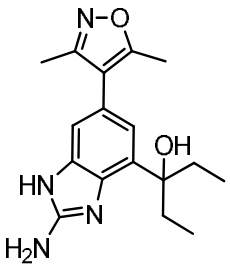
cada $R^a$ y $R^b$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y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

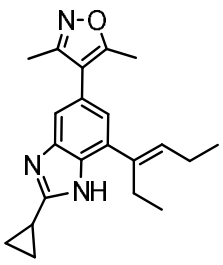
cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

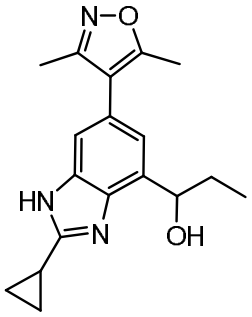
donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

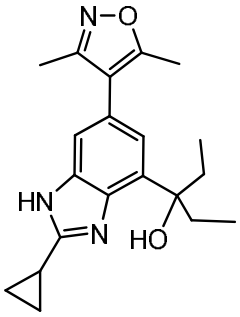
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

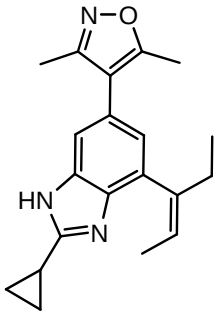
**[0006]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

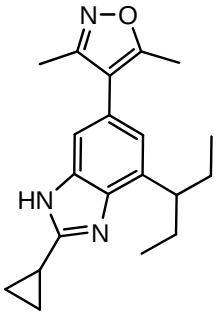


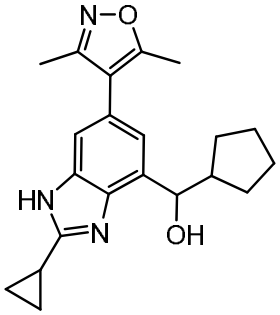



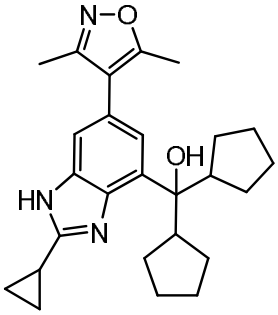

N–O
HN
N
OH

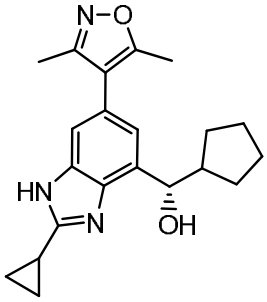

N–O
HN
N
HO

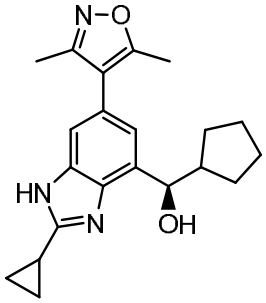

N–O
HN
N

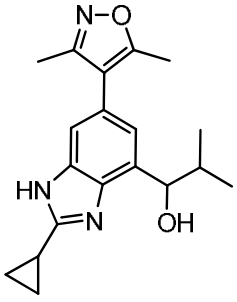

N–O
HN
N

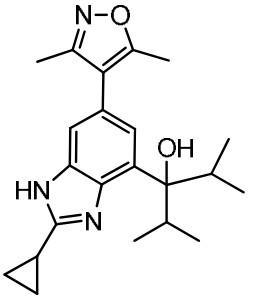

N–O
HN
N
OH

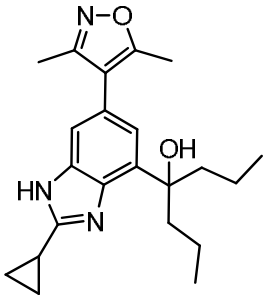
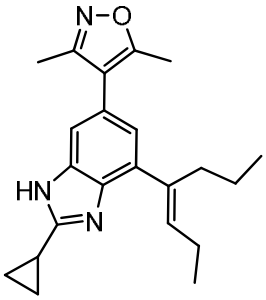
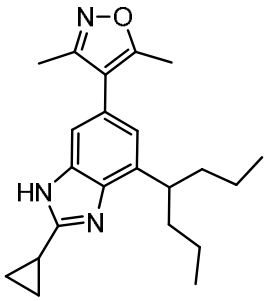
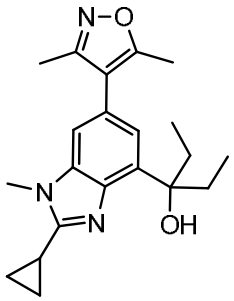
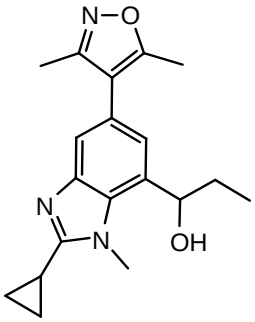

N–O
OH
HN
N


N–O
HN
N
OH


N–O
HN
N
OH

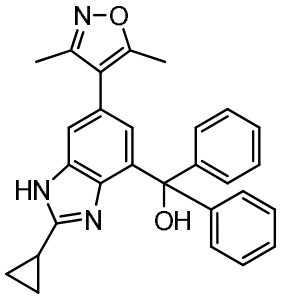

N–O
HN
N
OH

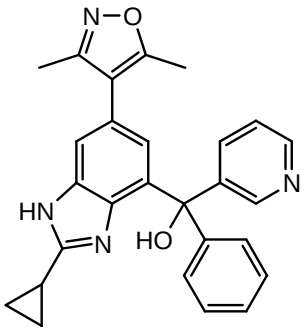

N–O
OH
HN
N

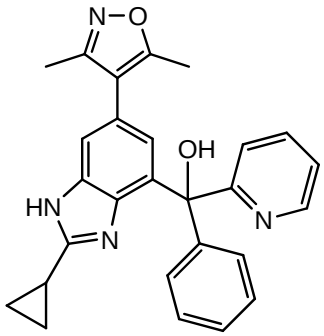






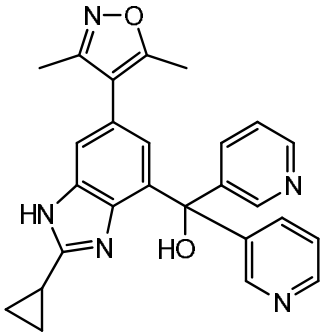
y .

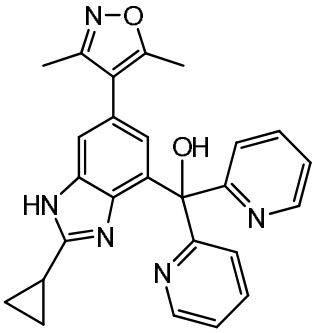
**[0007]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

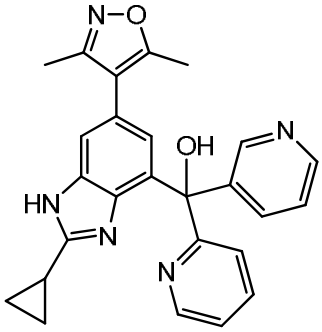


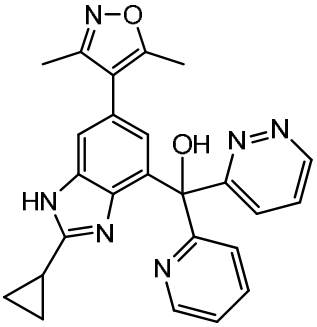

N–O
HN
N
HO
N

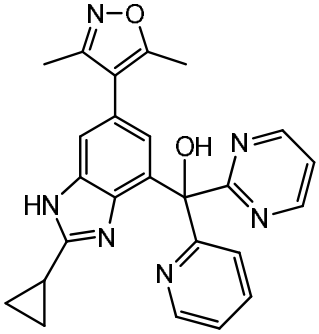

N–O
OH
HN
N
N

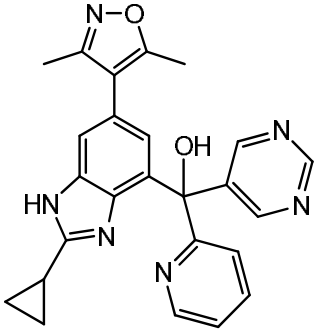

N–O
HN
N
HO
N
N

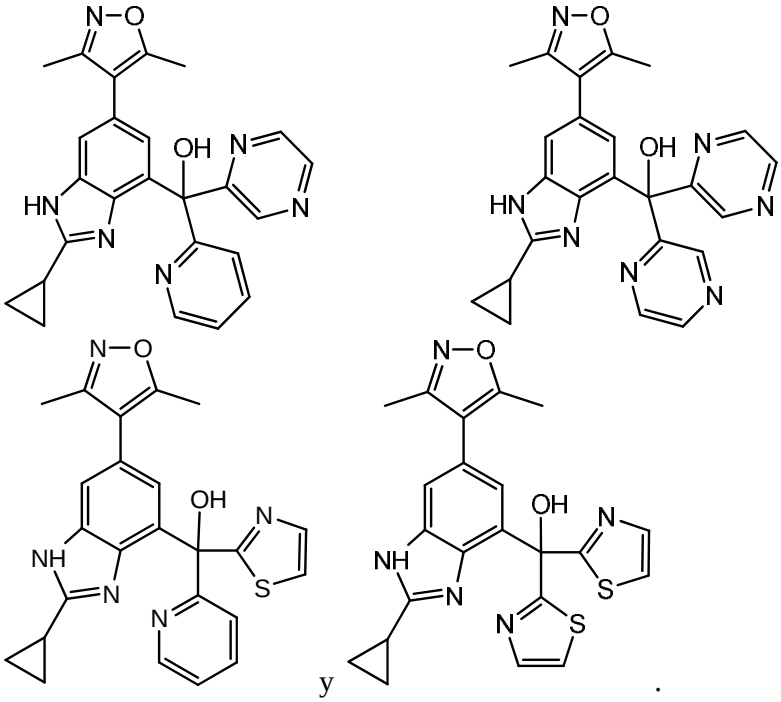

N–O
OH
HN
N
N
N


N–O
OH
N
HN
N
N


N–O
OH
N=N
HN
N
N


N–O
OH
N
HN
N
N
N


N–O
OH
N
HN
N
N
N

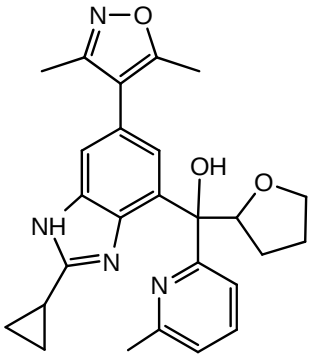


y

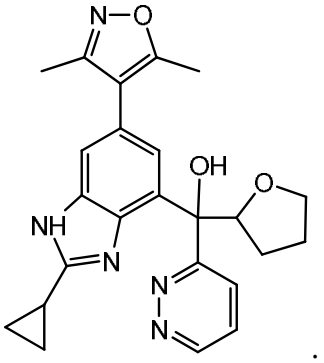


.

**[0008]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

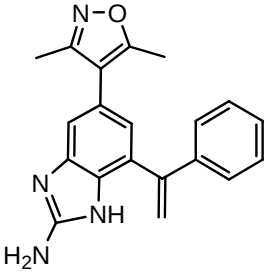


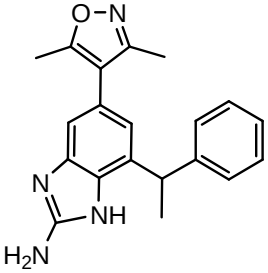
y

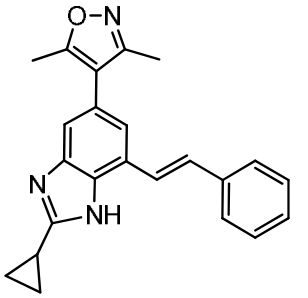


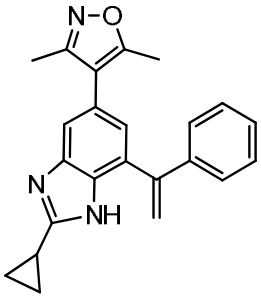
.

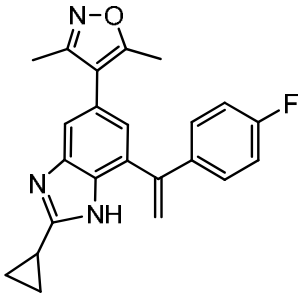
**[0009]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

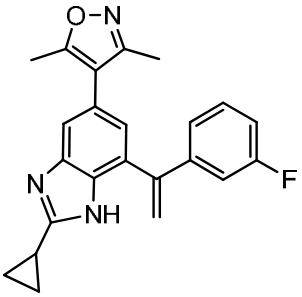


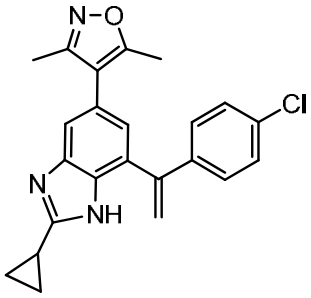


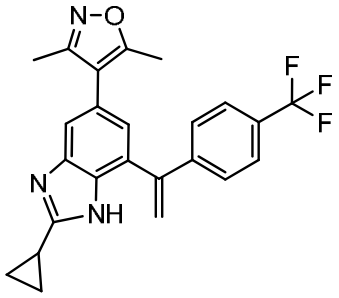


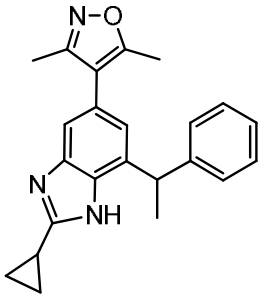


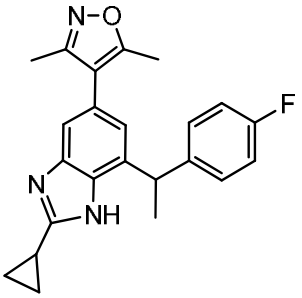


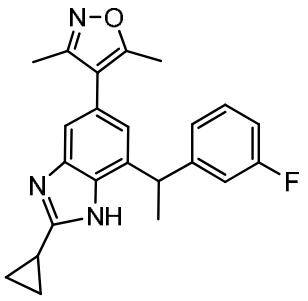


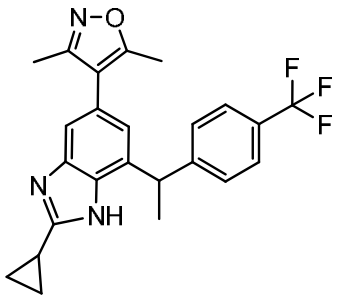


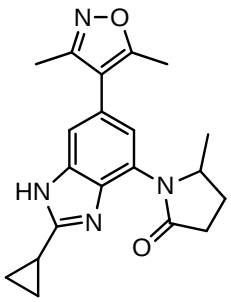


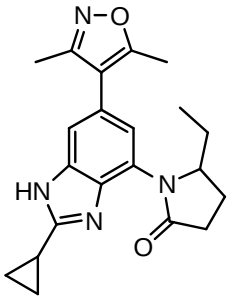




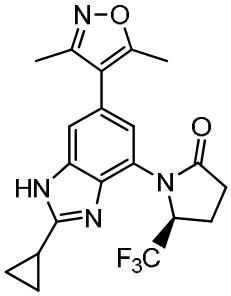






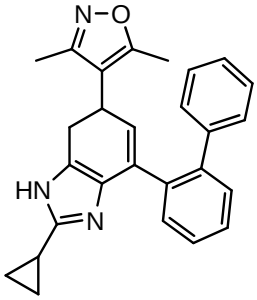


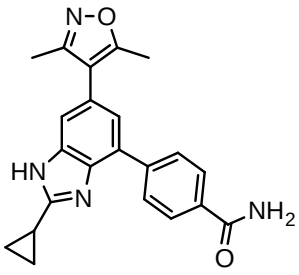
y

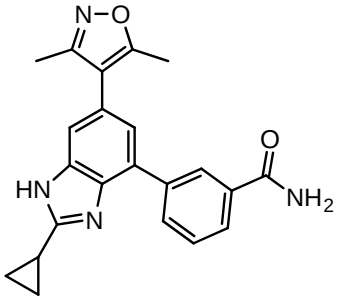


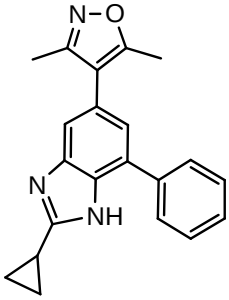
.

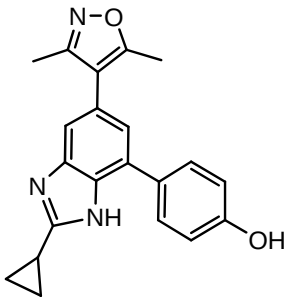
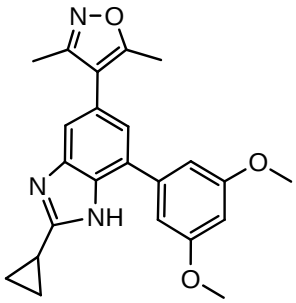
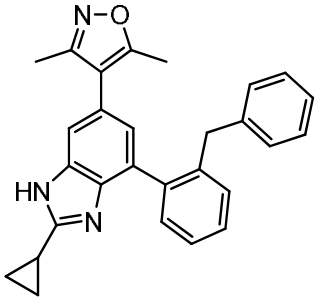
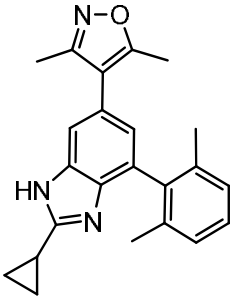
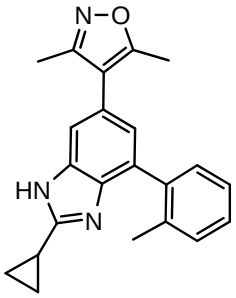
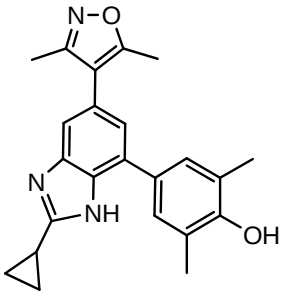
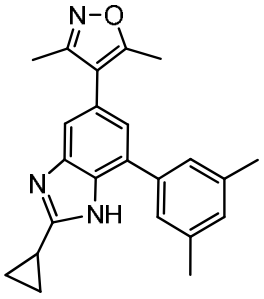
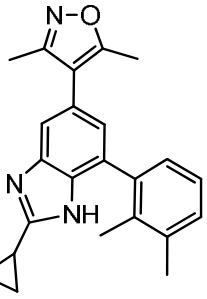
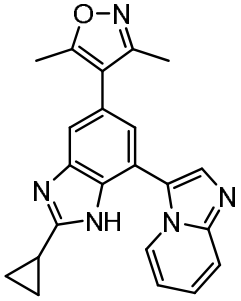
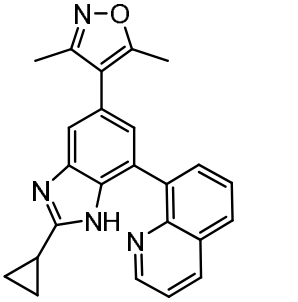
**[0010]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

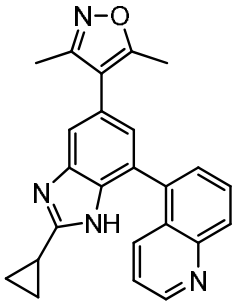


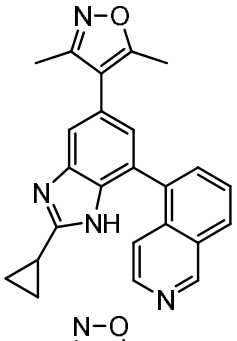


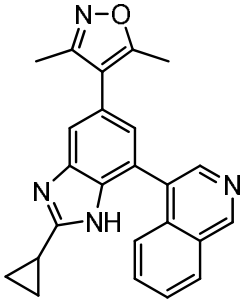


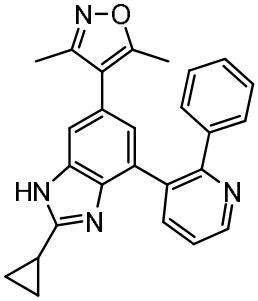


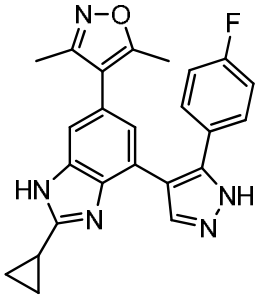











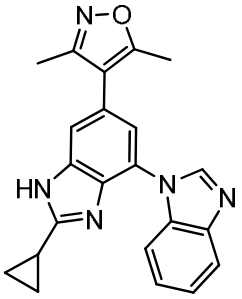


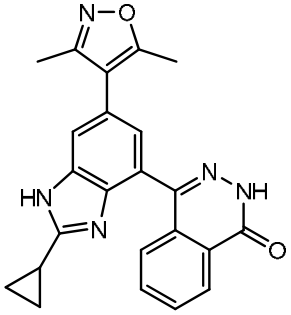


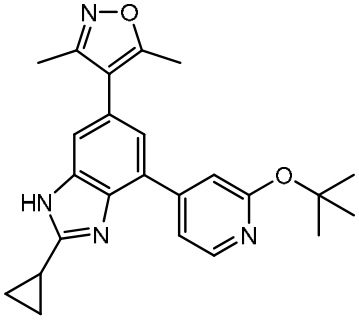


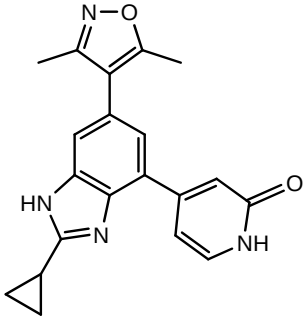


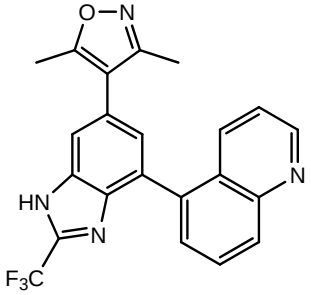


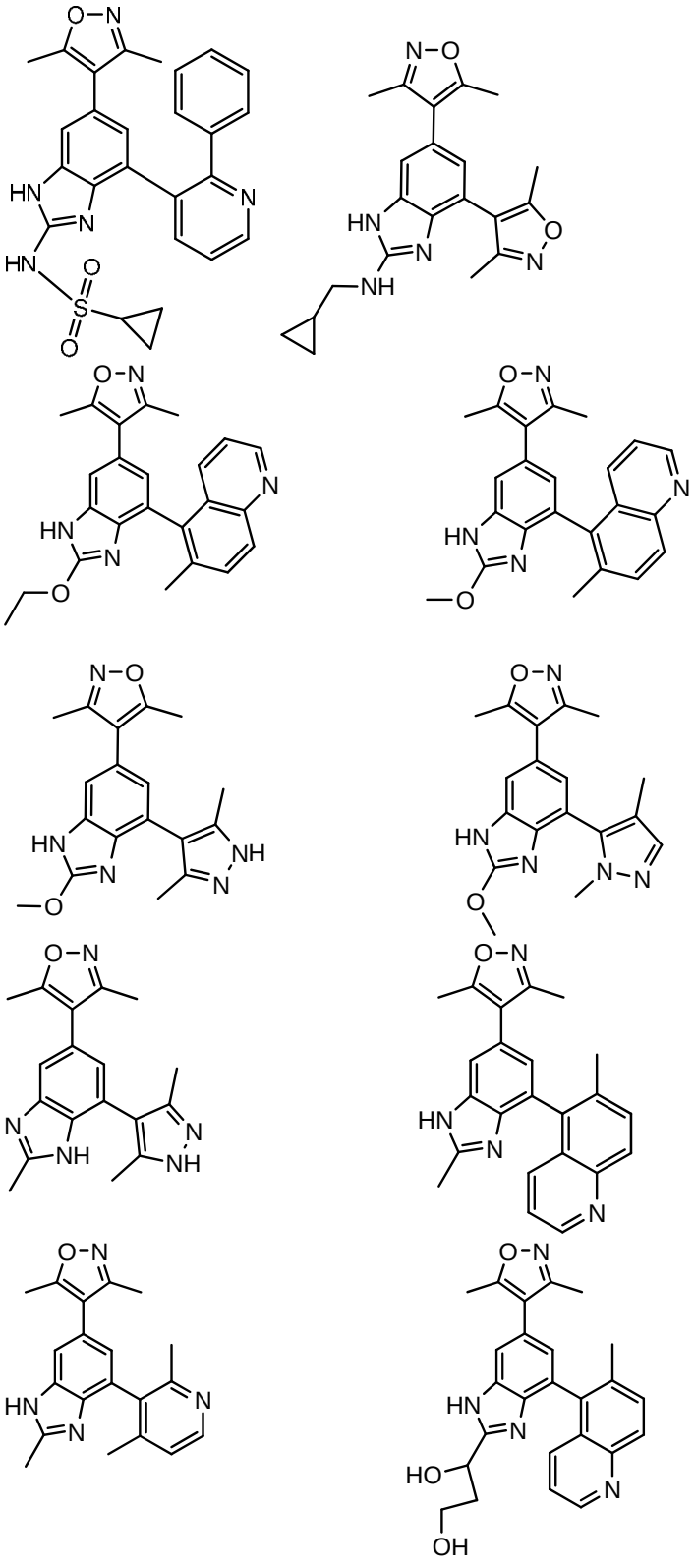


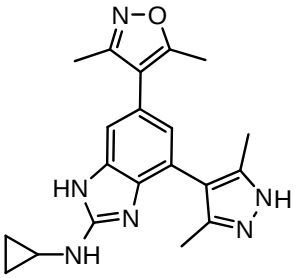


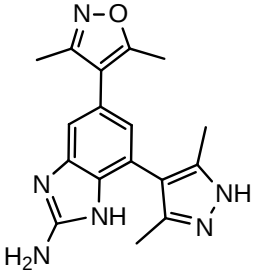


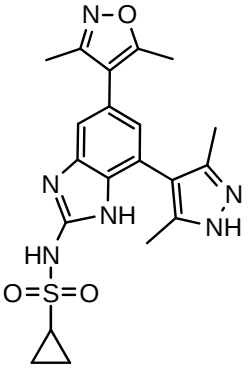


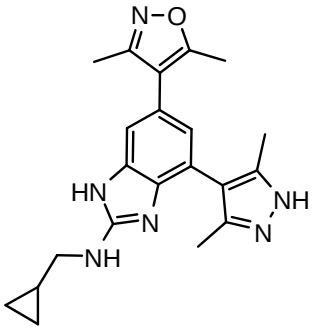


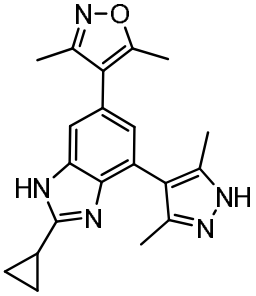


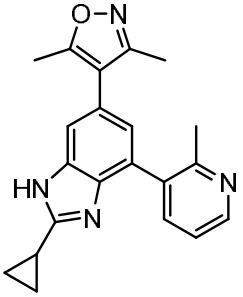


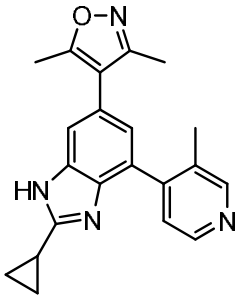


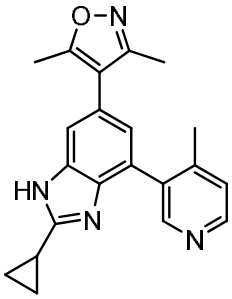


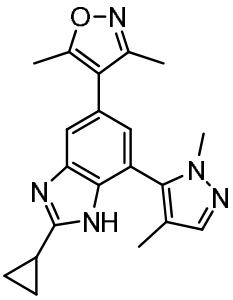


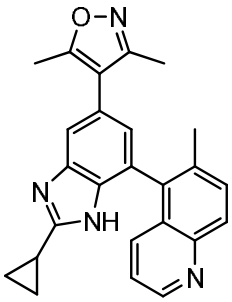


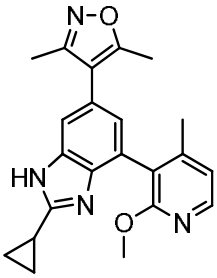


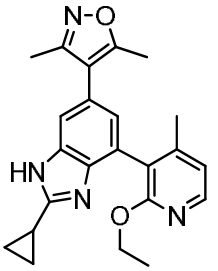


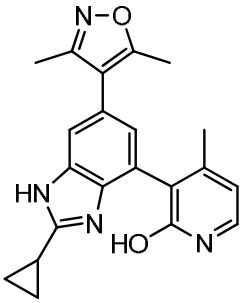


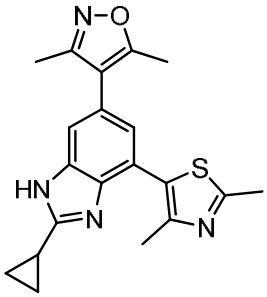


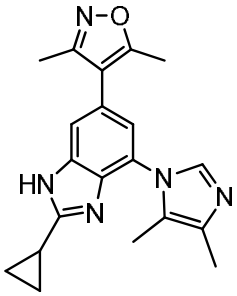


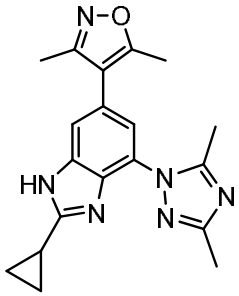


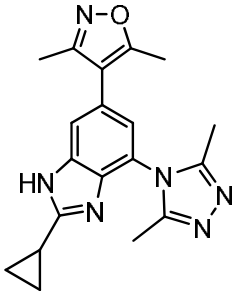


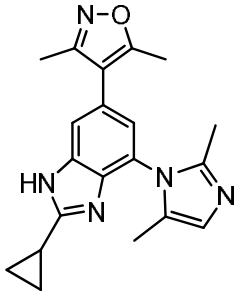


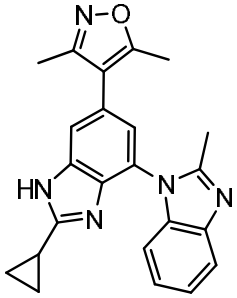


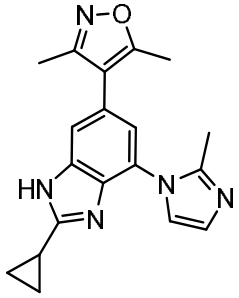


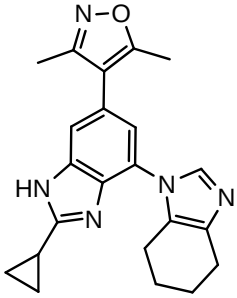


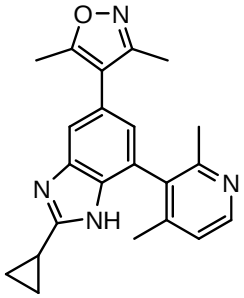


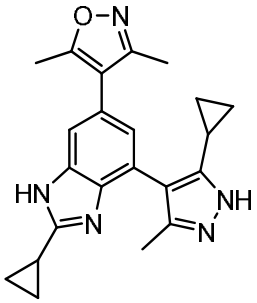


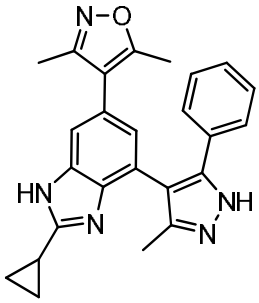


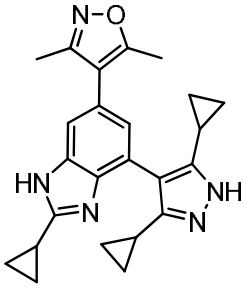


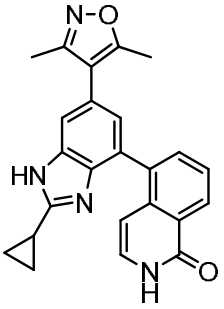


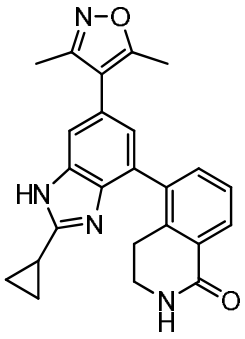


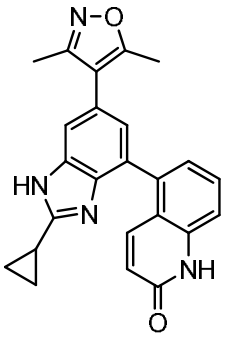

O–N
HN
N
NH
N

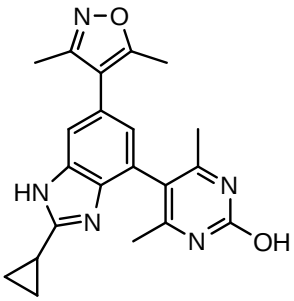

N–O
HN
N
NH
N

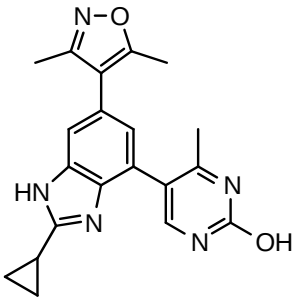

N–O
HN
N
NH
N

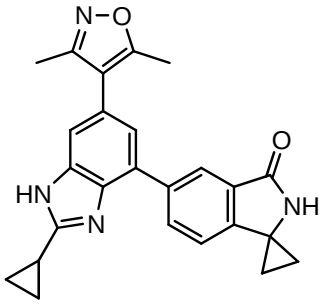

N–O
HN
N
N
H
O

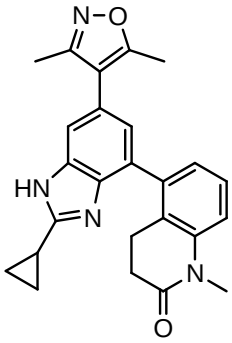

N–O
HN
N
N
H
O

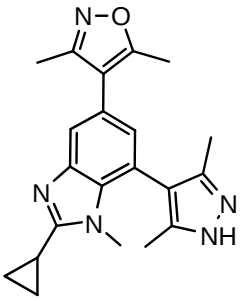

N–O
HN
N
NH
O

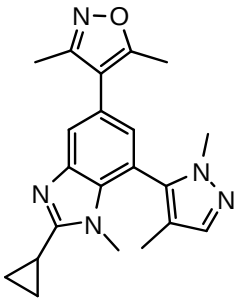


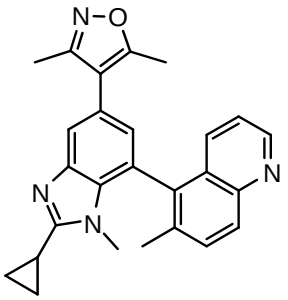


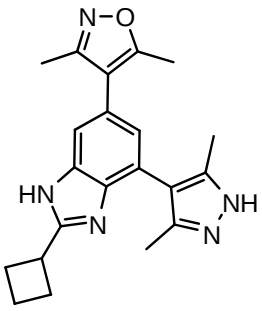


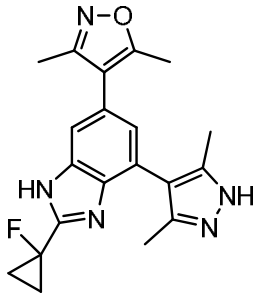


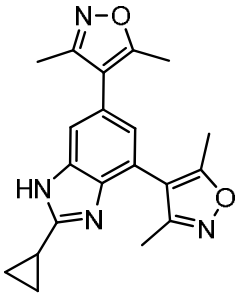


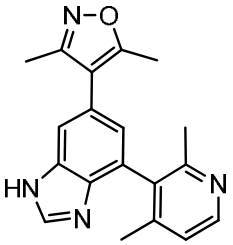


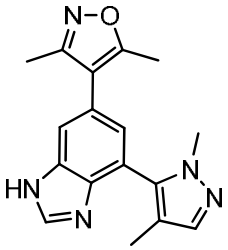


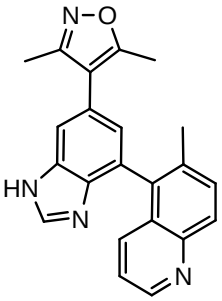


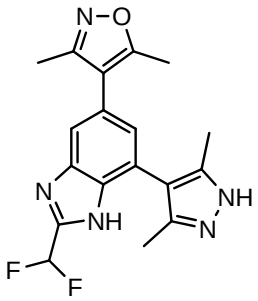


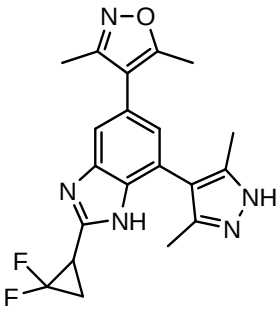


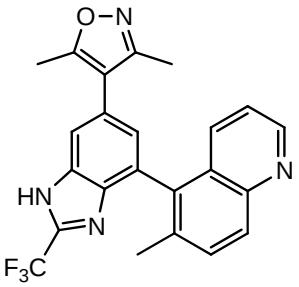


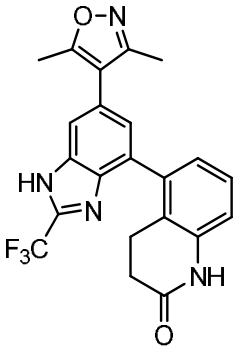
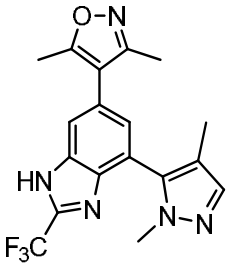
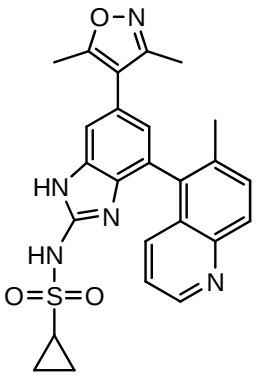
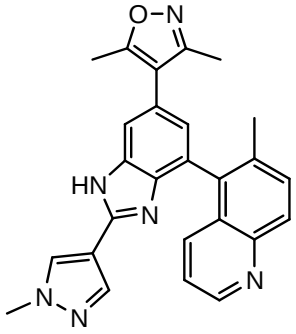
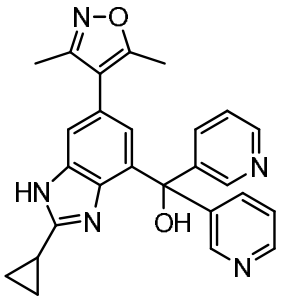
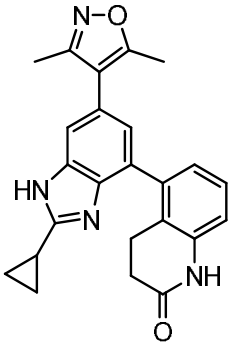






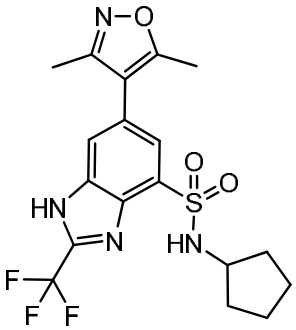
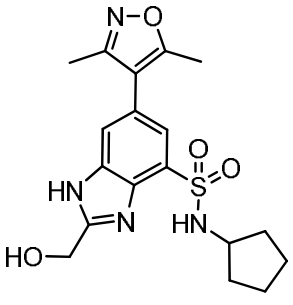


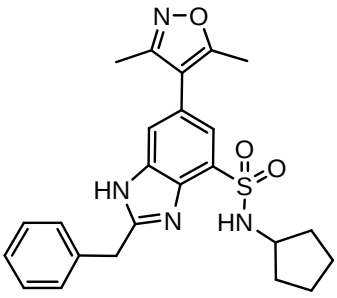


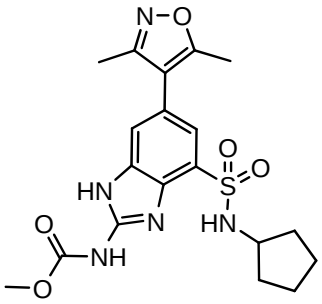







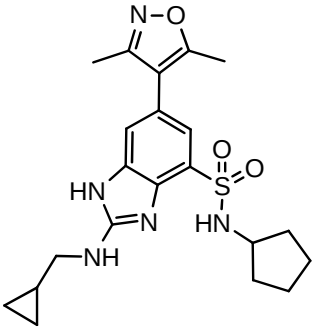
y .

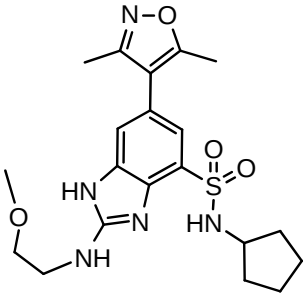
**[0011]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

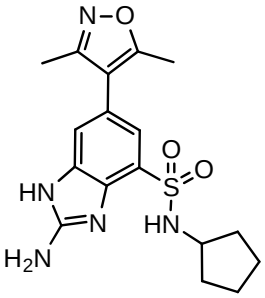



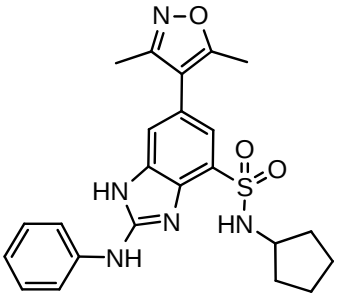


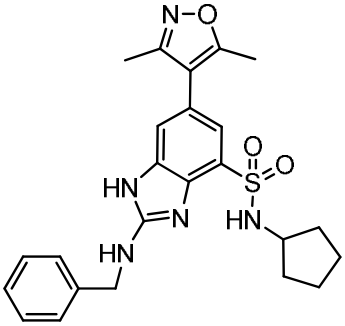


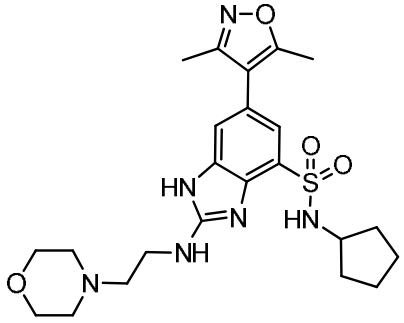


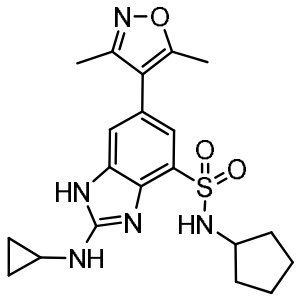


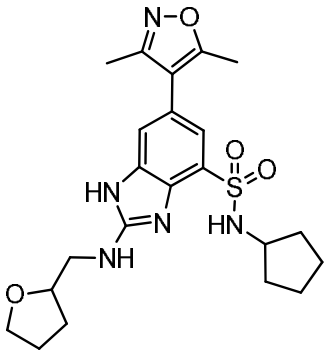


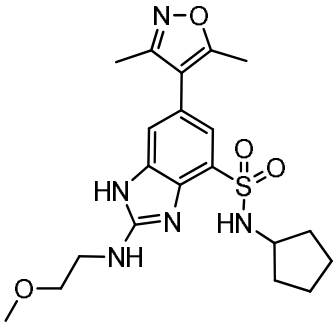


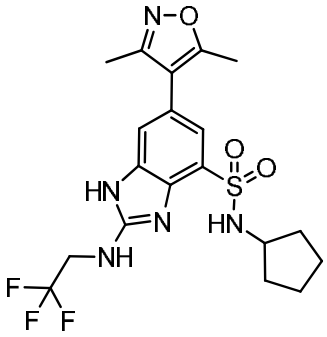


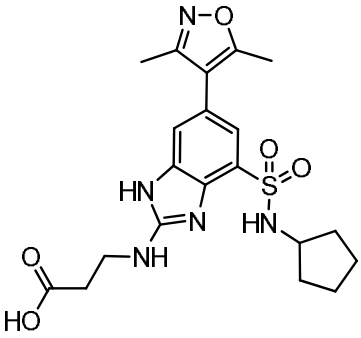


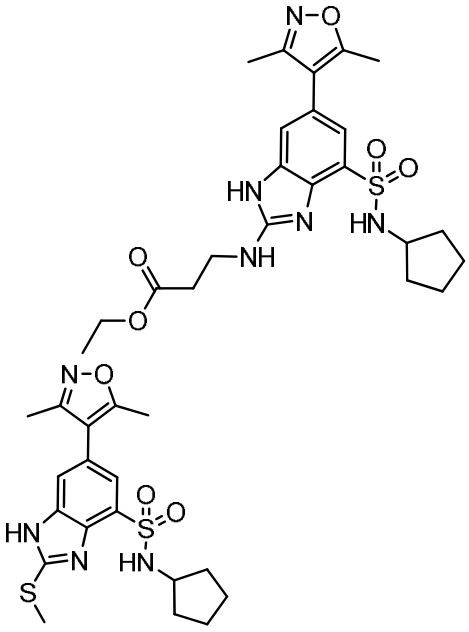


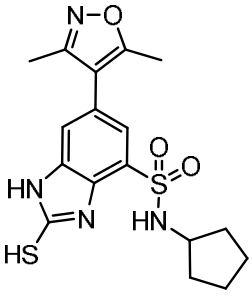


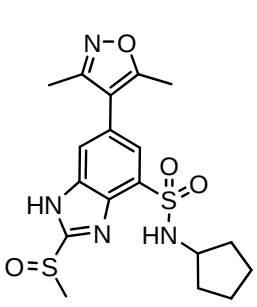
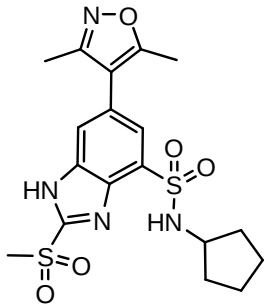




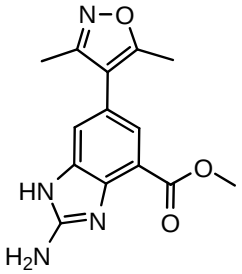
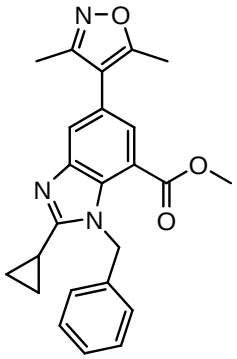
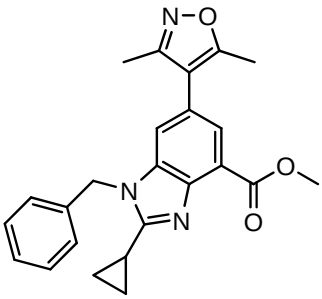
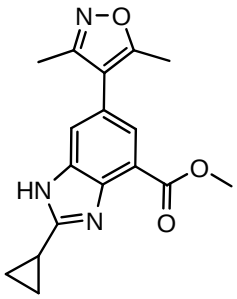
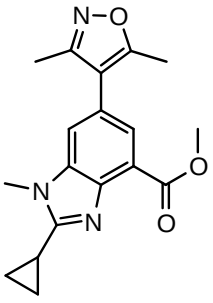
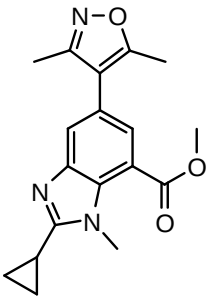


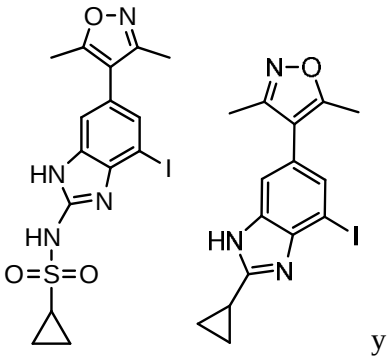




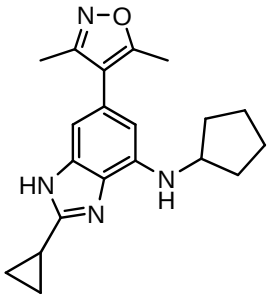



**[0012]** Otro aspecto provee un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



y



.

**[0013]** Otro aspecto provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0014]** Otro aspecto proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. Otro aspecto proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad o afección que responde a la inhibición de una proteína que contiene bromodominio, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, la proteína que contiene bromodominio es BRD4. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurodegenerativa, un cáncer, un trastorno cardiovascular, un trastorno renal, una infección viral u obesidad. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección se selecciona de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal infla-

matoria, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (incluyendo diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos transplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasmas y tumores sólidos. En algunos aspectos la enfermedad o afección es un tumor sólido del colon, recto, próstata, pulmón, páncreas, hígado, riñón, cuello del útero, estómago, ovarios, mamas, piel, cerebro, meninges o sistema nervioso central (incluyendo un neuroblastoma o un glioblastoma). En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma de células B. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma de Burkitt. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un linfoma difuso de células B grandes. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un mieloma múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un carcinoma. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un carcinoma central NUT. En algunos aspectos, el sujeto es un humano.

**[0015]** En algunos aspectos, el compuesto se administra por vía intravenosa, intramuscular, parenteral, nasal u oral. En un aspecto, el compuesto se administra por vía oral.

**[0016]** También se proporciona un método para inhibir un bromodominio, que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0017]** También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que responde a la inhibición del bromodominio.

**[0018]** También se proporcionan conjuntos de elementos que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el conjunto de elementos incluye adicionalmente instrucciones para su uso. En un aspecto, un conjunto de elementos incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente.

**[0019]** También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el recipiente puede ser un frasco, tarro, ampolla, jeringa precargada o una bolsa intravenosa.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

**[0020]** La Figura 1 muestra que el compuesto 1020-18 inhibió la viabilidad de 240 líneas celulares de cáncer. Se informan los valores relativos de $IC_{50}$.

**[0021]** La Figura 2 muestra la inhibición del crecimiento de tumor en un modelo de xenoinjerto MM.1S por el compuesto 1020-18.

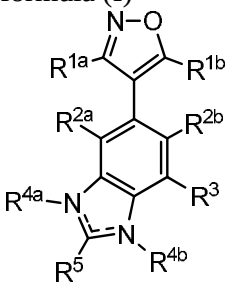
**[0022]** La Figura 3 muestra la inhibición del crecimiento del tumor en un modelo de xenoinjerto DHL-10 por el compuesto 1020-18.

**[0023]** La Figura 4 muestra la inhibición por el compuesto 1020-18 de la unión a BRD4 en el superpotenciador de IgH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0024]** En la presente se describen compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, y métodos para usar y preparar dichos compuestos.

**[0025]** Un aspecto de la presente descripción se relaciona con compuestos de fórmula (I)




(I)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^{2a}$ y $R^{2b}$ son en forma independiente entre sí H o halo;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0026]** Los compuestos de fórmula (I) (que incluyen compuestos de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie), descritas más adelante) pueden incluir, en forma independiente, uno o más de las siguientes características:

**[0027]** En algunos compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo que, como se define en la presente, incluye alquenilo, alquinilo y cicloalquilo. En algunos compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son diferentes, y en otros compuestos $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son iguales. En algunos compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí un $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1-5 grupos $R^{20}$. En algunos compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son ambos metilo. En algunos compuestos, uno de $R^{1a}$ o $R^{1b}$ es un metilo y el otro es un metilo sustituido con un hidroxilo. En algunos

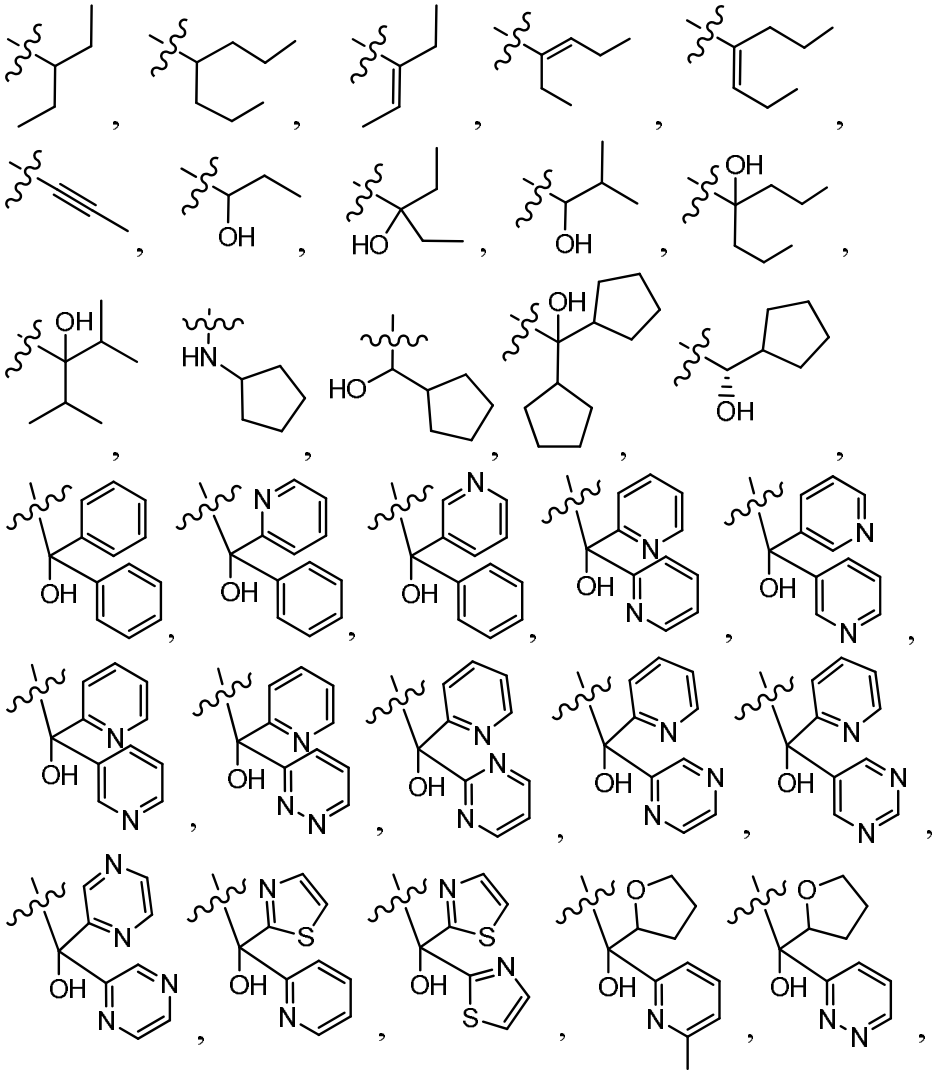
compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son ambos metilo sustituido con un hidroxilo. En algunos compuestos, uno de $R^{1a}$ o $R^{1b}$ es un metilo y el otro es un metilo sustituido con una amina. En algunos compuestos, $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son ambos metilo sustituido con una amina.

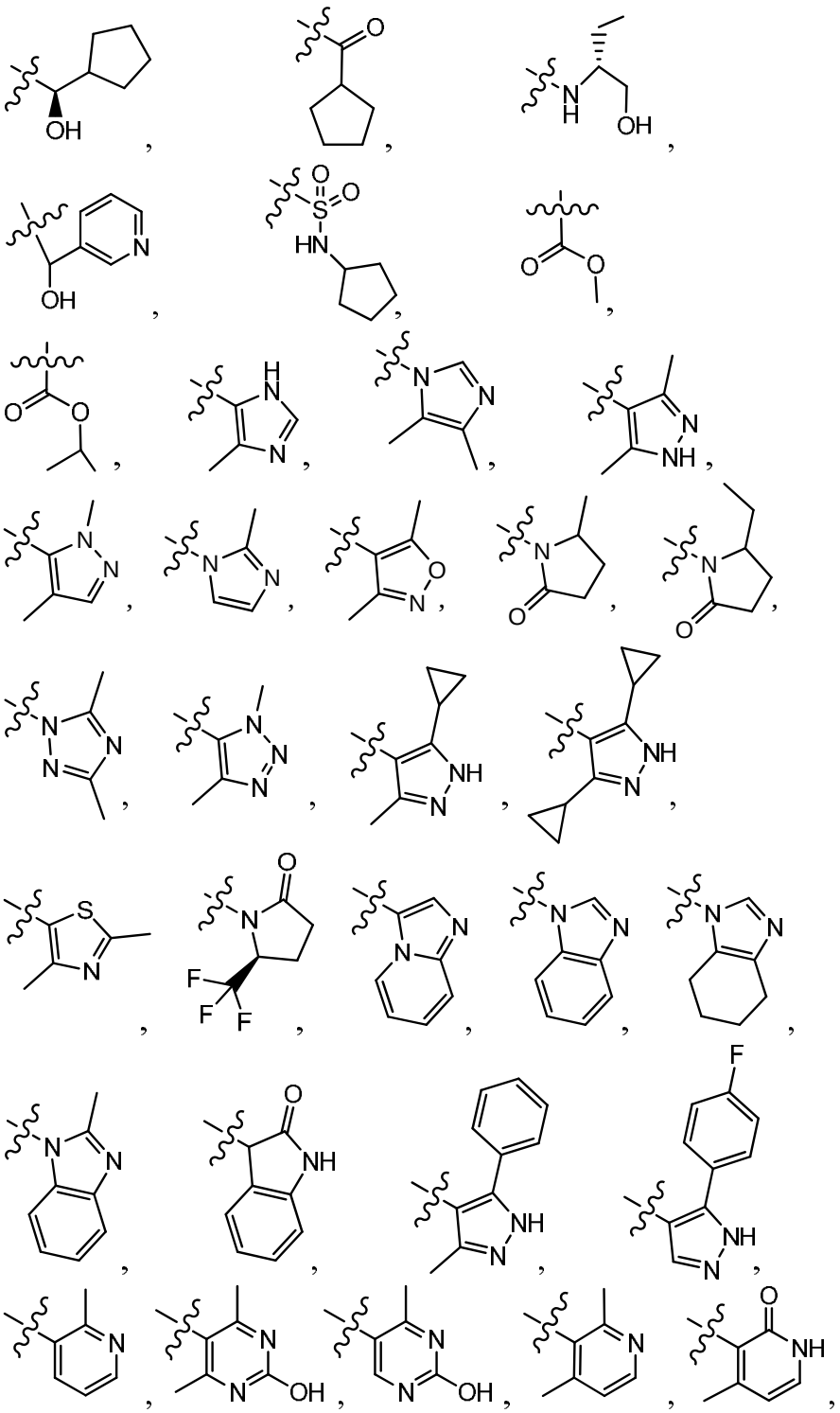
**[0028]** En algunos compuestos, $R^{2a}$ y $R^{2b}$ son ambos H. En algunos compuestos, $R^{2a}$ y $R^{2b}$ son ambos halo. En algunos compuestos, uno de $R^{2a}$ y $R^{2b}$ es H y el otro es halo. En algunos compuestos el halo es -F o -Cl.

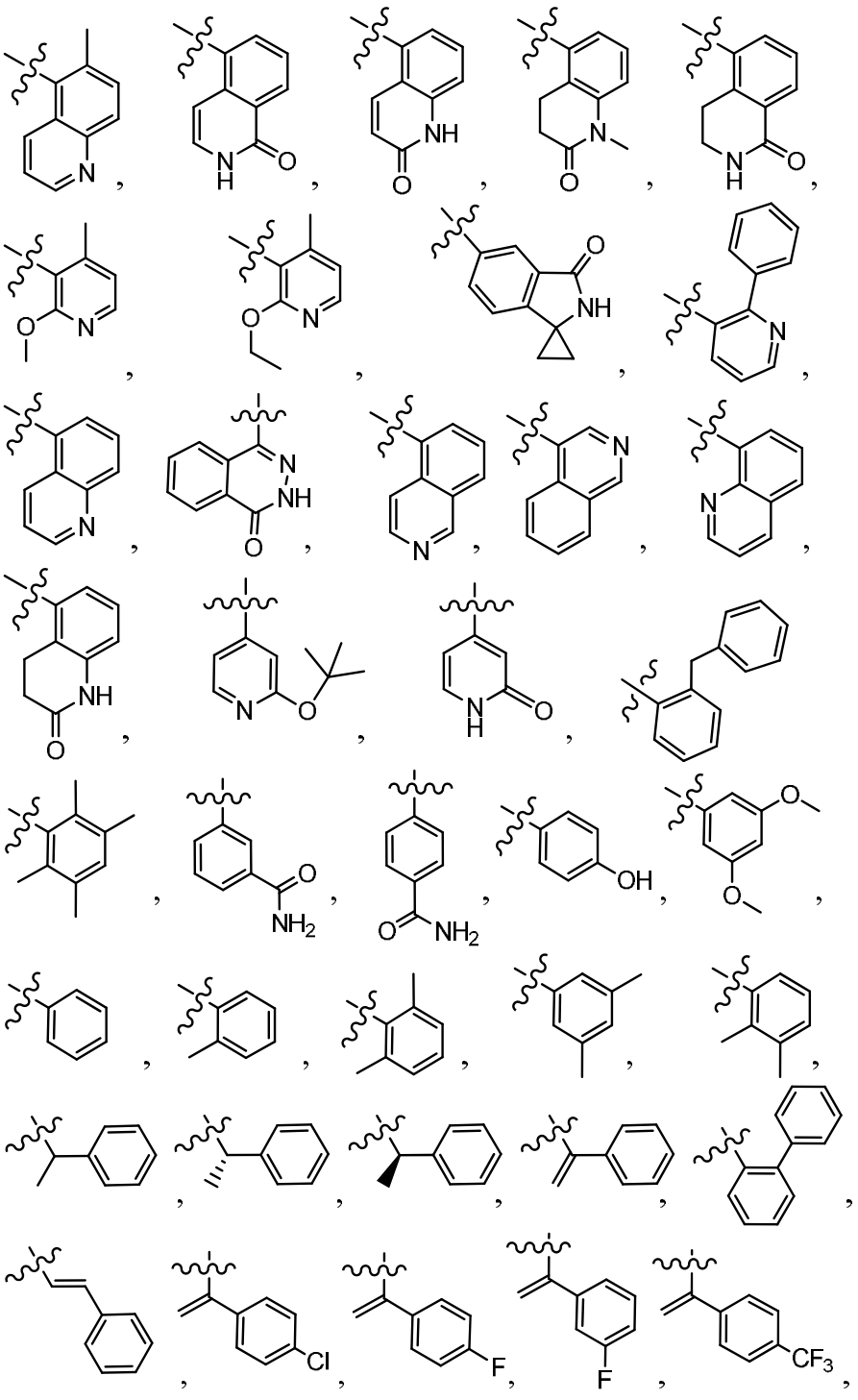
**[0029]** En algunos compuestos, $R^3$ es ácido borónico, un éster de ácido borónico, o halo. En algunos compuestos, $R^3$ es $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$ donde $R^a$ y $R^b$ se describen precedentemente. En algunos compuestos, $R^3$ es $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$, donde cada $R^a$ y $R^b$ es en forma independiente $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo o $C_{5-10}$ heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. Por ejemplo, en algunos compuestos $R^3$ es $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$, donde cada $R^a$ y $R^b$ es en forma independiente $C_{5-10}$ arilo o $C_{5-10}$ heteroarilo. En algunos compuestos, $R^3$ se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, donde $R^{20}$ se describe precedentemente. En algunos compuestos, $R^3$ es $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, o $C_{1-10}$ heteroalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. En algunos compuestos, el heteroalquilo es un heterocicloalquilo. En otros compuestos, $R^3$ es $C_{6-20}$ arilalquilo o $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. En otros compuestos, $R^3$ es $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ ari-

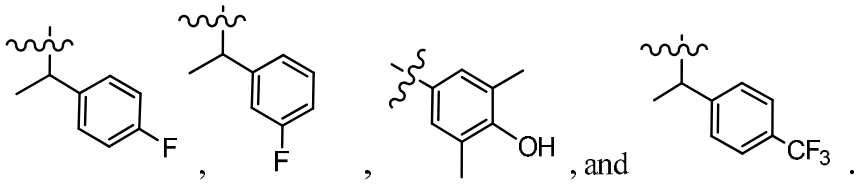
lalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, o $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. En algunos compuestos, $R^3$ es amino opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. Por ejemplo, en algunos compuestos $R^3$ es $-NH_2$, y en otros compuestos $R^3$ es $-NR^yR^z$, donde $R^y$ y $R^z$ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un $C_{1-10}$ heteroalquilo o $C_{5-10}$ heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente.

**[0030]** Otros ejemplos no taxativos de $R^3$ incuyen los siguientes:









, , , and .

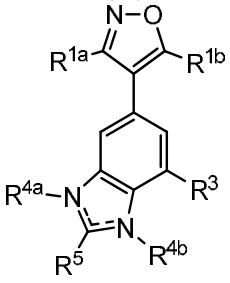
**[0031]** En algunos compuestos, uno de $R^{4a}$ o $R^{4b}$ es H y el otro se encuentra ausente, es decir, en algunos compuestos $R^{4a}$ es H y $R^{4b}$ se encuentra ausente, y en otros compuestos $R^{4a}$ se encuentra ausente y $R^{4b}$ es H. En otros compuestos, uno de $R^{4a}$ y $R^{4b}$ es alquilo y el otro se encuentra ausente, es decir, en algunos compuestos $R^{4a}$ es alquilo y $R^{4b}$ se encuentra ausente, y en otros compuestos $R^{4a}$ se encuentra ausente y $R^{4b}$ es alquilo. En algunos compuestos el alquilo es metilo.

**[0032]** En algunos compuestos, $R^5$ es $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$, donde $R^a$ y $R^b$ se describen precedentemente. En algunos compuestos, $R^5$ es $-C(O)OR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHS(O)_2R^a$, o $-S(O)_2NR^aR^b$, donde cada $R^a$ y $R^b$ es en forma independiente $C_{1-10}$ alquilo o $C_{5-10}$ arilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. Por ejemplo, en algunos compuestos $R^5$ es $-NHC(O)OR^a$, donde $R^a$ es metilo. En algunos compuestos, $R^5$ es $-NHS(O)_2R^a$, donde $R^a$ es $C_{1-10}$ alquilo o $C_{5-10}$ arilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. Por ejemplo, en algunos compuestos $R^5$ es $-NHS(O)_2R^a$, donde $R^a$ es ciclopropilo. En algunos compuestos, $R^5$ se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, donde $R^{20}$ se describe precedentemente. En algunos compuestos, $R^5$ es $C_{1-10}$ alquilo opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. En algunos compuestos el $C_{1-10}$ alquilo es un $C_{1-10}$ cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo. En otros compues-

tos, $R^5$ es amino opcionalmente sustituido como se describe precedentemente. Por ejemplo, en algunos compuestos $R^5$ es $-NH_2$, y en otros compuestos $R^5$ es $-NR^yR^z$, donde $R^y$ es H y $R^z$ es alquilo, por ejemplo ciclopropilo. En otros compuestos, $R^5$ es alcoxi, por ejemplo metoxi.

**[0033]** En algunos compuestos, $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$, $R^{4a}$, $R^{4b}$ y $R^5$ están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos $R^{20}$ como se describe precedentemente. En algunos compuestos, $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$, $R^{4a}$, $R^{4b}$ y $R^5$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos $R^{20}$. En algunos compuestos, cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, ciano, halo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxi, y sulfonilo. En algunos compuestos, cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en arilo, alquilarilo, heteroarilo, y heteroalquilarilo. En algunos compuestos, $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$, $R^{4a}$, $R^{4b}$ y $R^5$ no están sustituidos.

**[0034]** Un subgrupo de compuestos de fórmula (I) se relaciona con compuestos de fórmula (Ia)




(Ia)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

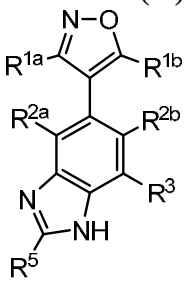
cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$

arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0035]** Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) se relaciona con compuestos de fórmula (Ib)




(Ib)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^{2a}$ y $R^{2b}$ son en forma independiente entre sí H o halo;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

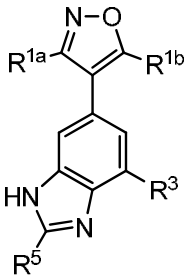
cada $R^a$ y $R^b$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y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

cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0036]** Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) se relaciona con compuestos de fórmula (Ic)




(Ic)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

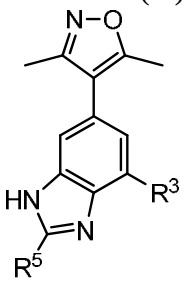
cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$

arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0037]** Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) se relaciona con compuestos de fórmula (Id)



(Id)

donde

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

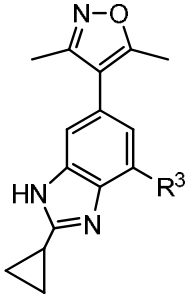
entre 1 y 5 grupos $R^{20}$; y

cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0038]** Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) se relaciona con compuestos de fórmula (Ie)




(Ie)

donde

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalqui-

lo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_{1-10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0039]** A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado entendido comúnmente por una persona con experiencia en la técnica. Cabe destacar que tal como se usan en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto determine claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una variedad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y los equivalentes de estos conocidos

por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

**[0040]** Se incluye un guion al inicio o final de un grupo químico por conveniencia; los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su significado original. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea punteada indica un enlace opcional. Salvo que sea un requisito químico o estructural, no se indica o sugiere ninguna dirección mediante el orden en el que se escribe un grupo químico. Por ejemplo, el grupo "$-SO_2CH_2-$" es equivalente a "$-CH_2SO_2-$" y ambos pueden estar conectados en cualquier dirección. El prefijo "$C_{u-v}$" indica que el grupo siguiente tiene entre u y v átomos de carbono, uno o más de los cuales, en algunos grupos (por ejemplo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, etc.) se pueden remplazar con uno o más heteroátomos o grupos heteroatómicos. Por ejemplo, "alquilo $C_{1-6}$" indica que el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

**[0041]** Asimismo, algunos nombres químicos alternativos comúnmente usados pueden utilizarse o no. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse como un grupo "alquileno" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente.

**[0042]** "Alquilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo alifático, es decir cualquier grupo hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado, cíclico, o spiro o un isómero o combinación de los mismos. Como se usa en la presente, el término "alquilo" incluye términos usados en el arte para describir grupos hidrocarburos alifáticos saturados e insaturados con uno o más puntos de unión, que incluyen alquenilo (un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-

carbono), alquileno (un grupo alifático divalente), alquinilo (un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono), cicloalquilo (un grupo alifático cíclico), alquilcicloalquilo (un grupo alifático lineal o ramificado unido a un grupo alifático cíclico), y similares. Los grupos alquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metilo; etilo; propilos tal como propan-1-ilo, propan-2-ilo (iso-propilo), y ciclopropilos tal como ciclopropan-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (iso-butilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo; butenos (por ejemplo (*E*)-but-2-eno, (*Z*)-but-2-eno); pentilos; pentenos; hexilos; hexenos; octilos; decilos; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, spiro[2.4]heptilo, y similares. Un grupo alquilo comprende entre 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, entre 1 y 6 átomos de carbono.

**[0043]** "Alquenilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene entre 2 y aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, entre 2 y 6 átomos de carbono o entre 2 y 4 átomos de carbono y que tiene al menos un sitio de insaturación vinilo (>C = C<). Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo, y similares.

**[0044]** "Alquinilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. El término "alquinilo" también significa incluir aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

**[0045]** "Alcoxilo" se refiere al grupo -O-alquilo, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Alcoxilo incluye, a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, t-butoxilo, sec-butoxilo, y

n-pentoxilo.

**[0046]** "Acilo" se refiere a un grupo -C(=O)R, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heteroariloalquilo como se define en la presente, cada una de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en la presente. Los ejemplos representativos incluyen, a título enunciativo no taxativo formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo, benzoilo, benciloxicarbonilo y similares.

**[0047]** "Amido" se refiere a un grupo "C-amido" el cual se refiere al grupo -C(-O)$NR^yR^z$ y a un grupo "N-amido" el cual se refiere al grupo -$NR^yC(-O)R^z$, en donde $R^y$ y $R^z$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteralquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y en donde $R^y$ y $R^z$ están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno o carbono unido al mismo para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

**[0048]** "Amino" se refiere al grupo -$NR^yR^z$ en donde $R^y$ y $R^z$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteralquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y en donde $R^y$ y $R^z$ están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido).

**[0049]** "Amidino" se refiere al grupo -$C(=NR^x)NR^yR^z$ en donde $R^x$, $R^y$, y $R^z$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteralquilo, heteroarilo (cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido), y en donde $R^y$ y $R^z$ están opcionalmente unidos entre sí con el nitrógeno unido a los mismos para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo (cada

uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido).

**[0050]** “Arilo” se refiere a un grupo con uno o más anillos aromáticos. Puede ser un anillo aromático simple o anillos aromáticos múltiples que están fusionados entre sí, unidos covalentemente, o unidos por medio de uno o más de por ejemplo un grupo metileno o etileno. Los grupos arilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, aquellos grupos derivados de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, bifenilo, criseno, anión ciclopentadienilo, difenilmetilo, fluoranteno, fluoreno, indano, indeno, naftaleno, perileno, fenaleno, fenantreno, pireno, trifenileno, y similares. Un grupo arilo comprende entre 5 y aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo, entre 5 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 5 y 10 átomos de carbono.

**[0051]** “Ariloalquilo” (también “aralquilo”) se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo. Los grupos ariloalquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, bencilo, tolilo, dimetilfenilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftiobencilo, fenilvinilo, difenilmetilo, y similares. Cuando se pretenden grupos alquilo específicos, puede usarse la nomenclatura ariloalcanilo, ariloalquenilo y/o ariloalquinilo. Un grupo ariloalquilo comprende entre 6 y aproximadamente 30 átomos de carbono, por ejemplo la porción alquilo del grupo ariloalquilo puede comprender entre 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono y la porción arilo del grupo ariloalquilo puede comprender entre 5 y aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunos casos un grupo ariloalquilo comprende entre 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo la porción alquilo del grupo ariloalquilo puede comprender entre 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono y la porción arilo del grupo ariloalquilo puede comprender entre 5 y aproximadamente 10 átomos de carbono.

**[0052]** “Ariloxilo” se refiere al grupo -O-arilo, que incluye a modo de ejemplo, fenoxilo y naftioxilo.

**[0053]** “Azido” se refiere al grupo $-N_3$.

**[0054]** “Ácido borónico” se refiere al grupo $–B(OH)_2$.

**[0055]** “Éster de ácido borónico” se refiere a un derivado éster de un compuesto de ácido borónico.

**[0056]** “Carbamoilo” se refiere al grupo $-C(O)NR^yR^z$ en donde $R^y$ y $R^z$ se definen como anteriormente para “amino”.

**[0057]** “Carbonilo” se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)-.

**[0058]** “Carboxilo” o “carboxilo” se refiere un -COOH o sales del mismo.

**[0059]** “Éster carboxílico” o “éster de carboxilo” se refiere a los grupos -C(O)OR, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

**[0060]** “Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

**[0061]** “Cicloalquilo” es un subconjunto de “alquilo” y se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de entre 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono y sin heteroátomos de anillo y que tiene un anillo simple o anillos múltiples que incluye sistemas de anillo spiro fusionados, con puente, y spiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillo, el término “cicloalquilo” aplica cuando el punto de unión no se encuentra en el átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidronaftaleno-5-il). El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalquenilos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo.

**[0062]** “Guanidino” se refiere al grupo -NHC(=NH)$NH_2$.

**[0063]** “Halo” o “halógeno” se refiere un flúor, cloro, bromo e iodo.

**[0064]** “Haloalquilo” se refiere una sustitución de grupos alquilo con entre 1 y 5 o, en algunas formas de realización, entre 1 y 3 grupos halo, por ejemplo, -$CH_2Cl$, -$CH_2F$, -$CH_2Br$, -CFClBr, -$CH_2CH_2Cl$, -$CH_2CH_2F$, -$CF_3$, -$CH_2CF_3$, -$CH_2CCl_3$, y similares, y además se incluyen aquellos grupos alquilo tal como perfluoroalquilo en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

**[0065]** “Haloarilo” se refiere a grupos arilo con uno o más sustituyentes halo o halógeno. Por ejemplo, los grupos haloarilo incluyen grupos fenilo en donde entre 1 y 5 hidrógenos están reemplazados por un halógeno. Los grupos haloarilo incluyen, por ejemplo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorofenilo, clorofenilo, clorofluorofenilo, y similares.

**[0066]** “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están cada uno independientemente reemplazados por el mismo grupo heteroátomo o heteroatómico o diferente. Los heteroátomos incluyen, a título enunciativo no taxativo, N, P, O, S, etc. Los grupos heteroatómicos incluyen, a título enunciativo no taxativo, -NR-, -O-, -S-, -PH-, -$P(O)_2$-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, y similares, en donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo. El término “heteroalquilo” incluye heterocicloalquilo (un grupo heteroalquilo cíclico), alquilheterocicloalquilo (un grupo alifático lineal o ramificado unido a un grupo heteroalquilo cíclico), y similares. Los grupos heteroalquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, -$OCH_3$, -$CH_2OCH_3$, -$SCH_3$, -$CH_2SCH_3$, -$NRCH_3$, -$CH_2NRCH_3$, y similares, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Un gru-

po heteroalquilo comprende entre 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo, entre 1 y 6 átomos de carbono y heteroátomos.

**[0067]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo donde uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) está cada uno independientemente remplazado con el mismo u otro heteroátomo, como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, grupos derivados de acridina, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, carbolina, cinnolina, furano, imidazol, imidazopiridina, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Un grupo heteroarilo comprende entre 5 y aproximadamente 20 átomos de carbono y heteroátomos en el anillo o anillos, por ejemplo, entre 5 y 20 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo entre 5 y 10 átomos de carbono y heteroátomos.

**[0068]** “Heteroariloalquilo” se refiere a un grupo ariloalquilo en el cual uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están independientemente reemplazados con el mismo heteroátomo o diferente, como se definió anteriormente. Los grupos heteroariloalquilos incluyen, a título enunciativo no taxativo, los grupos derivados de grupos heteroarilos con sustituyentes alquilo (por ejemplo metilpiridina, dimetilisoxazol, etc.), grupos heteroarilo hidrogenados (dihidroquinolinas, por ejemplo 3,4-dihidroquinolina, dihidroisoquinolinas, por ejemplo 1,2-dihidroisoquinolina, dihidroimidazol, tetrahidroimidazol, etc.), isoindolino, isoindolonas (por ejemplo isoindolin-1-ona), dihidroftalazina, quinolinona,

spiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona, di(piridin-2-il)metilo, di(piridin-3-il)metilo, di(piridin-4-il)metilo, y similares. Un grupo heteroariloalquilo comprende entre 6 y aproximadamente 30 átomos de carbono y heteroátomos, por ejemplo entre 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono y heteroátomos.

**[0069]** "Heterocicloalquilo" es un subconjunto de "heteroalquilo" y se refiere a un grupo cicloalquilo saturado o insaturado en el cual uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están independientemente reemplazaos con el mismo heteroátomo o diferente. Los heteroátomos incluyen, a título enunciativo no taxativo, N, P, O, S, etc. Un grupo heterocicloalquilo también puede contener un heteroátomo o grupo cargado, por ejemplo, un grupo de amonio cuaternario tal como $-N^+(R)_2-$ en donde R es alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, etc. Los grupos heterocicloalquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, grupos derivados de epóxido, imidazolidina, morfolino, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, quinuclidina, N-bromopirrolidina, N-bromopiperidina, N-cloropirrolidina, N-cloropiperidina, un N,N-dialquilpirrolidinio, tal como N,N-dimetilpirrolidinio, un N,N-dialquilpiperidinio tal como N,N-dimetilpiperidio, y similares. El grupo heterocicloalquilo comprende entre 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono y heteroátomos en el anillo o anillos.

**[0070]** "Hidrazino" se refiere al grupo $-NHNH_2$.

**[0071]** "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

**[0072]** "Imino" se refiere al grupo -C(=NR)- en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, ariloalquilo, heteroalquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

**[0073]** "Nitro" se refiere al grupo $-NO_2$.

**[0074]** Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos en los cuales el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

**[0075]** "Óxido" se refiere un producto que resulta de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos y sulfonas.

**[0076]** "Oxo" se refiere a un oxígeno con enlace doble (=O). En compuestos en donde un grupo oxo está unido a un átomo de nitrógeno $sp^2$, se indica un N-óxido.

**[0077]** "Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

**[0078]** "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden ser producidos como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique de otro modo, la descripción tiene como intención incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en el arte (véase, por ejemplo, Capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, $4^{ta}$ ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

**[0079]** "Sustituido" (como en, por ejemplo, "alquilo sustituido") se refiere a un grupo en donde uno o más hidrógenos han sido independientemente reemplazados por uno o más sustituyentes, a título enunciativo no taxativo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, car-

boxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. No se pretende incluir en la presente los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega por definir sustituyentes con otros sustituyentes unidos indefinidamente (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido en donde el mismo está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.). A menos que se indique de otro modo, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido. Similarmente, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inaceptables (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno en anillo adyacentes). Dichos patrones de sustitución inaceptables son bien conocidos por la persona con experiencia en el arte. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término “sustituido” puede describir otros grupos químicos definidos en la presente. Por ejemplo, el término “arilo sustituido” incluye, a título enunciativo no taxativo, “ariloalquilo”.

**[0080]** “Sulfonilo” se refiere al grupo divalente $-S(O)_2-$.

**[0081]** “Tautómero” se refiere a formas alternadas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, tal como enol-ceto e imina-enamina tautómeros, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo unido a un grupo -NH- del anillo y a un grupo =N- del anillo tal como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles.

**[0082]** “Tiocianato” se refiere al grupo -SCN.

**[0083]** “Tiol” se refiere al grupo -SH.

**[0084]** “Tiona” se refiere a un grupo tiocetona (=S).

**[0085]** “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para la preparación de una composición farmacéutica la cual es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

**[0086]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse a una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, mácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se remplaza con un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalino térreo o un ión de aluminio o se coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. En esta definición también se incluyen amonio y sales de amonio cuaternizado o sustituido. Se pueden encontrar listas no taxativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge y col., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) y en Reming-

ton: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ra edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), página 732, Tabla 38-5, ambas incorporadas a la presente a modo de referencia.

**[0087]** También pueden usarse las siguientes abreviaturas: AcOH: ácido acético; nBuLi: *n*-butillitio; CC: cromatografía en columna; $Cs_2CO_3$: carbonato de cesio; $CH_2Cl_2$ o DCM: diclorometano; $CH_3MgI$: ioduro de metilo magnesio; $CuCl_2$: cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; $Et_3N$: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo(s); h: hora; $H_2$: hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: ácido clorhídrico; $H_2O$: agua; $H_2O_2$: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; KCN: cianuro de potasio; LHMDS: hexametildisilazida de litio; $LiAlH_4$: hidruro de litio aluminio; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; MeCN: acetonitrilo; MeI: ioduro de metilo; MeOH: metanol; $MgSO_4$: sulfato de magnesio; $MgCO_3$: carbonato de magnesio; mg: miligramo; MsCl: cloruro de mesilo; mmol: milimoles ml: mililitro; $NaHSO_3$ sulfito ácido de sodio; mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico; N: normalidad; $N_2$: nitrógeno; $Na_2CO_3$: carbonato de sodio; $NaHCO_3$: bicarbonato de sodio; $NaNO_2$: nitrito de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; $Na_2S_2O_3$: bisulfato de sodio; $Na_2SO_4$: sulfato de sodio; NBS: N-bromosuccinimida; $NH_4Cl$: cloruro de amonio; $NH_4OAc$: acetato de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbono; $PPh_3$: trifenil fosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; RT: temperatura ambiente; $SOCl_2$: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía en capa delgada; µl: microlitro.

**[0088]** Se comprende que pueden utilizarse combinaciones de grupos químicos y

estas serán reconocidas por personas con experiencia en la técnica. Por ejemplo, el grupo "hidroxialquilo" haría referencia a un grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Se puede prever fácilmente un amplio número de tales combinaciones.

**[0089]** También se proporcionan compuestos donde de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden remplazarse con un átomo de deuterio o D, donde n es la cantidad de átomos de hidrógeno en la molécula. Tal como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radioactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida donde uno o más átomos de hidrógeno se remplazaron con deuterio.

**[0090]** Los compuestos de una fórmula dada descritos en la presente comprenden el compuesto divulgado y todas las sales, ésteres, estereoisómeros, tautómeros, profármacos, solvatos y formas deuteradas farmacéuticamente aceptables del mismo, salvo que se indique lo contrario.

**[0091]** “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto descrito en la presente que puede ser eficaz para producir la respuesta biológica o médica deseada. Estos términos incluyen la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para ejercer dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del sujeto a ser tratado.

**[0092]** “Sujeto” y “sujetos” se refiere a humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras y cerdos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters, conejillos de las Indias, cerdos, conejos, perros y monos) y similares.

**[0093]** “Tratar” y “tratamiento” de una enfermedad incluyen lo siguiente: (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimentó o presentó síntomas de la enfermedad,(2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y

(3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

**[0094]** En algunos aspectos, la enfermedad o condición se selecciona de artritis reumatoidea, osteoartritis, aterosclerosis, psoriasis, lupus sistémico eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de los intestinos, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, neumonitis, dermatitis, alopecia, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, hepatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, diabetes (que incluye diabetes tipo I), rechazo agudo de órganos trasplantados, linfomas, mielomas múltiples, leucemias, neoplasmas y tumores sólidos. En algunos aspectos la enfermedad o condición es un tumor sólido del colon, recto, próstata, pulmones, páncreas, hígado, riñón, cuello del útero, estómago, ovarios, mamas, piel, cerebro, meninges, o sistema nervioso central (que incluye un neuroblastoma o un glioblastoma). En algunos aspectos, la enfermedad o condición es un linfoma. En algunos aspectos, la enfermedad o condición es un linfoma de células B. En algunos aspectos, la enfermedad o condición

es un linfoma de Burkitt. En algunos aspectos, la enfermedad o condición es un linfoma de células B grandes difusas. En algunos aspectos, la enfermedad o condición es mieloma múltiple. En algunos aspectos la enfermedad o condición es un carcinoma. En algunos aspectos la enfermedad o condición es carcinoma de línea media NUT. En algunos aspectos el sujeto es un humano.

**[0095]** Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse ya sea en una dosis única o en dosis múltiples mediante cualquiera de las vías de administración aceptadas para agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas mediante referencia, incluyendo vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico inserto en la arteria.

**[0096]** En un aspecto, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede ser, por ejemplo, a través de cápsula o comprimidos recubiertos entéricos. En la realización de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye mediante un excipiente y/o se coloca en un portador que puede estar en forma de cápsula, sachet, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente opera como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (ver anteriormente) que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sachets, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que

contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

**[0097]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes de emulsión y suspensión, agentes de conservación como metil y propilhidroxibenzoatos, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

**[0098]** Las composiciones que incluyen al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden formular de forma de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de la administración al sujeto utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de polímero-fármaco. Se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes estadounidenses número 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514 y 5.616.345. Otra formulación para uso en los métodos de la presente invención utiliza dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proveer una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos se

conoce en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses número 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Dichos parches pueden realizarse para suministro continuo, pulsátil o a pedido de agentes farmacéuticos.

**[0099]** En algunas formas de realización, las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, una cápsula o ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En algunas formas de realización, para administración oral, cada unidad de dosificación contiene entre alrededor de 10 mg y alrededor de 1000 mg de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo entre alrededor de 50 mg y alrededor de 500 mg, por ejemplo alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg o alrededor de 300 mg. En otras formas de realización, para administración parenteral, cada unidad de dosificación contiene entre 0,1 y 700 mg de un compuesto descrito en la presente. No obstante, se comprenderá que la cantidad del compuesto que se administre realmente normalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se desea tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual y la gravedad de los síntomas del sujeto.

**[00100]** En algunas formas de realización, los niveles de dosificación pue-

den ser de entre 0,1 mg y 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo entre alrededor de 1 mg y alrededor de 50 mg por kilogramo, por ejemplo entre alrededor de 5 mg y alrededor de 30 mg por kilogramo. Tales niveles de dosificación, en algunos casos, pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones antedichas. En otras formas de realización, los niveles de dosificación pueden ser de entre alrededor de 10 mg y alrededor de 2000 mg por sujeto por día. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el vehículo para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación pueden contener entre 1 mg y 500 mg de un ingrediente activo.

**[00101]** La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad o afección particular tratada. En algunas formas de realización, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se utiliza un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas formas de realización, se utiliza un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día. No obstante, se comprenderá que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto que se somete a la terapia.

**[00102]** Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principal ingrediente activo se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar de forma uniforme a través de la composición de forma que la composición se subdivida fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas.

**[00103]** Los comprimidos o las pastillas de los compuestos descritos en la presente se pueden recubrir o formar en compuestos de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que brinde la ventaja de una acción prolongada o protección frente a las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, con la última en forma de un envoltorio sobre la primera. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se demore en su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos. Dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

**[00104]** Se proporcionan conjuntos de elementos que incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y empaquetamiento adecuado. En una forma de realización, un conjunto de elementos incluye adicionalmente instrucciones para su uso. En un aspecto, un conjunto de elementos incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente.

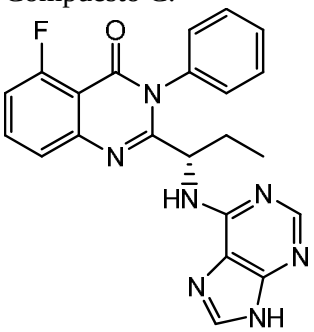
**[00105]** Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compues-

to de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un frasco, tarro, ampolla, jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

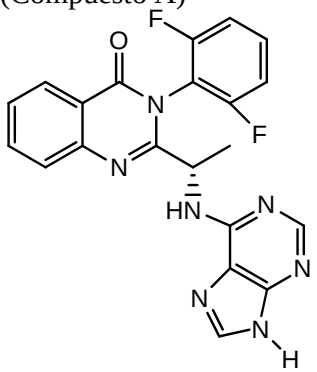
**[00106]** Los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales, que incluye a título enunciativo no taxativo a los siguientes. Se utilizan y desarrollan diversos inhibidores de quinasa para tratar varios cánceres. Por ejemplo, se observa la activación de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) en el cáncer humano y se investigan o desarrollan agentes que inhiben la PI3K como posibles fármacos anticancerígenos y para el uso en terapias anticancerígenas. Los inhibidores de quinasa adicionales incluyen inhibidores de tirosina quinasa del bazo (Syk) y quinasa Janus (JAK). Otros agentes que inhiben vías relacionadas también son de interés como agentes anticancerígenos o antiinflamatorios, incluyendo agentes que inhiben la vía Ras/Raf/MEK/ERK y la vía PI3K/PTEN/Akt/mTOR. Tal como se describe en la presente, dichos inhibidores incluyen agentes que inhiben todas las subclases de una diana (por ejemplo, PI3K alfa, beta, delta y gama), agentes que inhiben principalmente una subclase y agentes que inhiben un subconjunto de todas las subclases. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden combinar con uno o más agentes anticancerígenos o antiinflamatorios adicionales incluyendo inhibidores o antagonistas de tipo lisil oxidasa 2 (LOLX2) e inhibidores o antagonistas del receptor de adenosina A2B.

**[00107]** A modo de ejemplo adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con uno o más inhibidores de quinasa. Ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen inhibidores de PI3K, inhibidores de Syk e inhibidores de JAK. Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen el Compuesto A, Compuesto B y

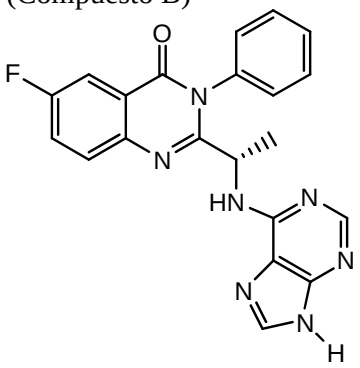
Compuesto C.



(Compuesto A)



(Compuesto B)



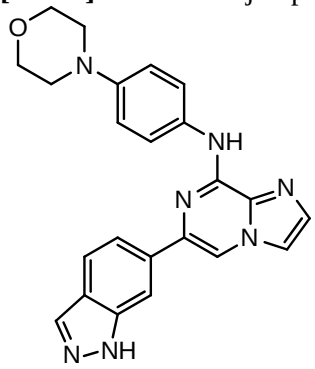
(Compuesto C).

**[00108]** Los ejemplos adicionales de inhibidores de PI3K incluyen XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 y GDC-0980.

**[00109]** Los inhibidores de mTOR incluyen OSI-027, AZD2014 y CC-223.

**[00110]** Los inhibidores de AKT incluyen MK-2206, GDC-0068 y GSK795.

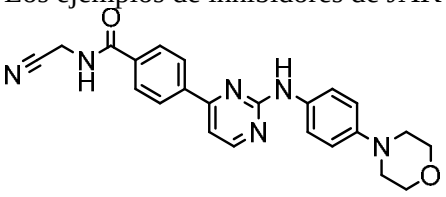
**[00111]** Los ejemplos de inhibidores de Syk incluyen el compuesto D:



(Compuesto D).

**[00112]** Los inhibidores de Syk adicionales incluyen R788 (fostamatinib), R-406 (tamatinib) y PRT062607.

Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen el Compuesto E:



(Compuesto E).

**[00113]** Los inhibidores adicionales de JAK incluyen Ruxolitinib, Tofacitinib, Baricitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib, y TG101348.

**[00114]** En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse con uno o más inhibidores o moduladores (por ejemplo antagonistas) de LOXL2, inhibidores o moduladores del receptor de adenosina A2B, o inhibidores o moduladores de MMP-9.

**[00115]** En otros aspectos, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse con uno o más agentes que activan o reactivan el virus latente de inmunodeficiencia humana (HIV). Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden

combinarse con un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) o un activador de la proteín quinasa C (PKC). Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) pueden combinarse con romidepsina o panobinostat. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden combinarse con agentes antiandrogénicos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, megestrol y nilutamida).

EJEMPLOS

**[00116]** La síntesis de algunos compuestos de Fórmula (I), e intermedios utilizados para prepararlos se detalla en las siguientes secciones. Cualquier número de los compuestos se listan para mayor conveniencia.

**[00117]** Todas las acciones que impliquen materiales sensibles a la humedad y/o el oxígeno se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco en recipientes de vidrio secados previamente. Salvo que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de fuentes comercialmente disponibles y se utilizaron sin purificación adicional.

**[00118]** La cromatografía ultrarrápida se realizó en un Isco Combiflash Companion usando cartuchos de gel de sílice RediSep Rf de Teledyne Isco. Se realizó cromatografía de capa delgada utilizando placas precubiertas adquiridas de E. Merck (gel de sílice 60 PF254, 0,25 mm) y las manchas se visualizaron con luz ultravioleta de ondas largas seguida por un reactivo de tinción adecuado.

**[00119]** Los espectros de la resonancia magnética nuclear ("RMN") se registraron en un espectrómetro de resonancia Varian 400 MHz. Los cambios químicos de 1H RMN se proporcionan en partes por millón (d) corriente abajo del tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal de solvente residual (CHCl3 = d 7,24, DMSO = d 2,50) como estándar interno. La información de 1H RMN se tabula con el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q,

cuartete; m, multiplete), constante/s de acoplamiento (J) en Hertz, cantidad de protones. El prefijo app se utiliza ocasionalmente en casos donde la verdadera multiplicidad de señal no se resolvió y br indica que la señal en cuestión se amplió.

**[00120]** Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra versión 12.0.

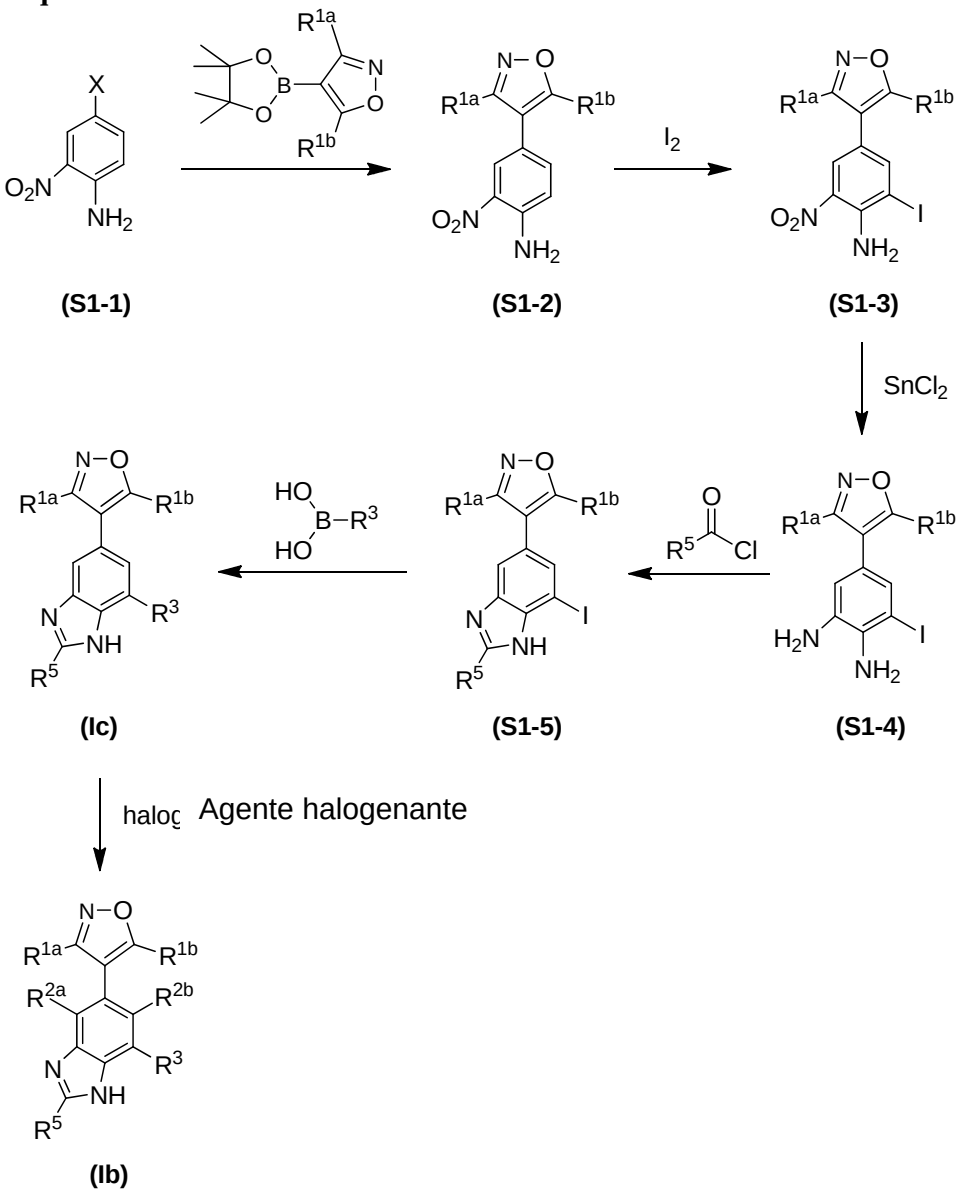
**[00121]** Se realizó análisis de LCMS usando un espectrómetro PE SCIEX API 2000 con una columna Phenomenex Luna $C_{18}$ de 5 micrones.

**[00122]** Se realizó HPLC preparatoria en un manipulador líquido Gilson HPLC 215 o 271 con una columna Phenomenex (Luna 5µ, $C_{18}$, 100A o Gemini 10 µ, C18, 110A) y un detector UV/VIS 156.

**[00123]** Cuando no se describe particularmente la producción de materiales de partida, los compuestos se conocen o se pueden preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se divulga en los ejemplos. El experto en la técnica podrá apreciar que las metodologías sintéticas descritas en la presente son solamente representativas de los métodos de preparación de los compuetos descritos en la presente y que se pueden utilizar otros métodos y variantes de métodos conocidos descritos en la presente. Los métodos o características descritos en diversos ejemplos se pueden combinar o adaptar de diversas formas para proporcionar formas adicionales de realizar los compuestos descritos en la presente.

**[00124]** Los métodos para obtener los compuestos novedosos que se describen aquí serán evidentes para aquellos con una experiencia normal en el arte, y sus procedimientos se describen, por ejemplo, en los esquemas de reacción y los ejemplos que se dan a continuación, y en las referencias que se citan aquí.

**Esquema 1**




Paso 1: Preparación de (S1-2)

**[00125]** Un compuesto de Fórmula (S1-2), donde $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son como se definieron para los compuestos de Fórmula (I), se puede preparar por acoplamiento de Suzuki de una nitro anilina (S1-1) con un éster boronato de isoxazol sustituido en presencia de una base. Se entiende que los ácidos isoxazol borónicos, otros és-

teres boronato, u otros complejos de boro apropiados (por ejemplo sales -$BF_3K$, etc.) también se pueden utilizar en reacciones de acoplamiento de Suzuki. El sustituyente X sobre la nitro anilina (S1-1) puede ser cualquier grupo saliente apropiado (por ejemplo, Cl, Br, I, OTf), y X en cada caso puede ser igual o diferente. Los catalizadores apropiados incluyen catalizadores de paladio, como por ejemplo dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridilo)paladio(II) (Peppsi-iPr). Las bases apropiadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobiciclounde-7-eno. Los solventes apropiados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a entre 70 y 150 °C, durante entre 30 minutos y 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. De manera alternativa, el compuesto de Fórmula (S1-2) se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de (S1-3)

**[00126]** Luego, se puede yodar un compuesto de Fórmula (S1-2) en presencia de una fuente de yodo apropiada, por ejemplo, yodo elemental. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de una sal de plata en un solvente apropiado. Las sales de plata apropiadas incluyen, por ejemplo, nitrato de plata. Los solventes apropiados incluyen solventes alcohólicos, que incluyen, por ejemplo, etanol. Los materiales de partida se combinan típicamente a la temperatura ambiente y se dejan reaccionar durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-3) se aísla por medios convencionales, como

por ejemplo por extracción usando salmuera y un solvente orgánico como por ejemplo acetato de etilo. La capa orgánica se seca y se concentró. El compuesto crudo de Fórmula (S1-3) se puede purificar usando cromatografía sobre gel de sílice, o se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de (S1-4)

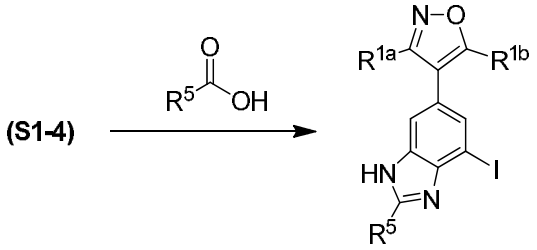
**[00127]** El grupo nitro del compuesto (S1-3) se puede reducir en presencia de un agente reductor apropiado, por ejemplo, cloruro estannoso, en un solvente apropiado, incluyendo a los solventes alcohólicos tales como etanol. Los materiales de partida se combinan y llevan a una alta temperatura como por ejemplo entre 50 y 100 °C, y se mantienen a una alta temperatura durante 3-10 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-4) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por extracción, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 4: Preparación de (S1-5)

**[00128]** Luego se hace reaccionar un cloruro de acilo sustituido apropiadamente con un sustituyente $R^5$, como se definió para los compuestos de Fórmula (I), con el compuesto de Fórmula (S1-4) en un solvente apropiado, y se dejan reaccionar durante un período de tiempo como por ejemplo 1-5 horas a una temperatura cercana a la temperatura ambiente para formar un intermediario acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos tales como piridina. Se entiende que en lugar de un cloruro de acilo, se pueden utilizar otros reactivos acilantes apropiados, como por ejemplo bromuros de acilo o anhídridos de ácido. Cuando la reacción está suficientemente completa, se elimina el solvente bajo presión reducida, y el intermediario acilado crudo se toma en un solvente ácido apropiado, como por ejemplo ácido acético glacial. Luego se puede agregar

un ácido fuerte, como por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de Fórmula (S1-5) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por neutralización del solvente ácido seguido de extracción, y se utiliza ya sea sin purificación adicional o bien se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Paso Alternativo 4: Preparación de (S1-5)




(S1-5)

**[00129]** Se hace reaccionar puro un ácido carboxílico sustituido con un sustituyente $R^5$, como se definió para los compuestos de Fórmula (I), o de manera alternativa una mezcla de cloruro de acilo que porta un sustituyente de $R^5$ en un solvente ácido apropiado como por ejemplo ácido acético glacial, con el compuesto (S1-4) durante entre 15 minutos y 24 horas a la temperatura de reflujo del solvente ácido. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto (S1-5) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por neutralización del solvente ácido seguido de extracción, y se utiliza ya sea sin purificación adicional o bien se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 5: Preparación de (Ic)

**[00130]** Se puede preparar un compuesto de Fórmula (Ic) por acoplamiento de Suzuki de un compuesto (S1-5) con un ácido borónico en presencia de una base. Como se mostró anteriormente, el ácido borónico se sustituye con un arilo o

heteroarilo $R^4$ unido a un átomo de carbono como se definió para los compuestos de Fórmula (I). En lugar de un ácido borónico también se pueden utilizar ésteres boronato, u otros complejos de boro apropiados (por ejemplo sales -$BF_3K$, etc.). Los catalizadores apropiados incluyen catalizadores de paladio, como por ejemplo dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridilo)paladio(II) (Peppsi-iPr). Las bases apropiadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobiciclоundec-7-eno. Los solventes apropiados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a entre 70 y 150 °C, durante entre 30 segundos y 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos. De manera alternativa, el compuesto (Ic) se puede purificar por otros medios convencionales, como por ejemplo cromatografía sobre gel de sílice o recristalización.

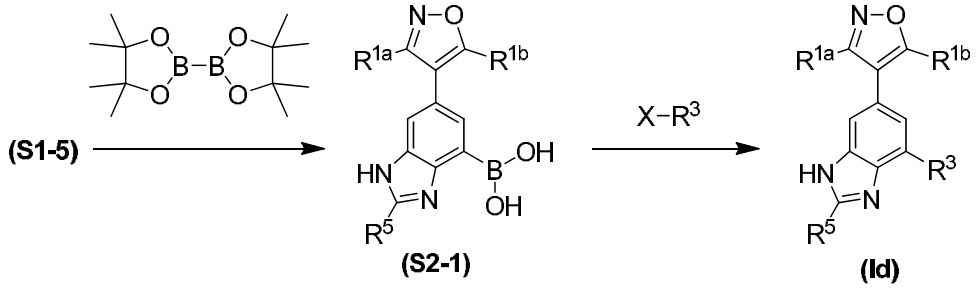
Paso 6: Preparación de (Ib)

**[00131]** Se puede preparar un compuesto de Fórmula (Ib) por halogenación de un compuesto (Ic) con un agente halogenante como por ejemplo NCS, NBS o NIS en un solvente apropiado como por ejemplo THF, DMF, $CH_2Cl_2$ o $CHCl_3$. La reacción se lleva a cabo a entre 0 y 150 °C, durante entre 30 segundos y 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja

enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar los compuestos. De manera alternativa, el compuesto (Ib) se puede purificar por otros medios convencionales, como por ejemplo cromatografía sobre gel de sílice o recristalización.

**Esquema 2**

**[00132]** El Esquema 2 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (Id) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^5$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (Id), y $R^3$ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente como se describió para los compuestos de Fórmula (Id).




Paso 1: Preparación de (S2-1)

**[00133]** El compuesto (S2-1) se puede preparar por borilación de compuesto (S1-5), que se describió anteriormente, con un reactivo borilante como por ejemplo bis(pinacolato)diboro, que se muestra, en presencia de una base como por ejemplo acetato de potasio, en un solvente apropiado. Los catalizadores apropiados incluyen catalizadores de paladio, como por ejemplo [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Los solventes apropiados incluyen

solventes orgánicos polares tales como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a entre aproximadamente 70 y 130 °C, durante 1-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, la fase orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua con TFA al 0,1%, con hidrólisis espontánea del éster borónico que ocurre en condiciones de purificación, para aislar el compuesto (S5-1) como un ácido borónico. De manera alternativa, el compuesto (S5-1) se puede utilizar en el Paso 2 en su forma de éster boronato crudo.

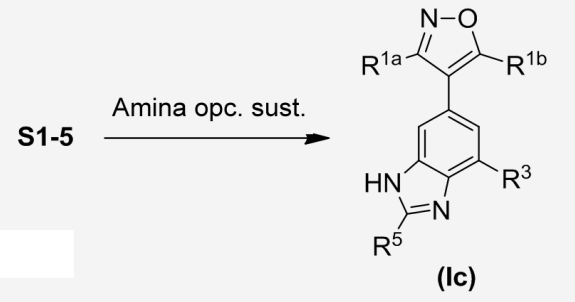
Paso 2: Preparación de (Id)

**[00134]** El compuesto (Id) se puede preparar por acoplamiento de Suzuki del compuesto (S5-1) en presencia de una base con X-$R^3$, donde X es un grupo saliente como por ejemplo bromuro o yoduro y $R^3$ es un arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente como se describe para los compuestos de Fórmula (Id). Los catalizadores apropiados incluyen catalizadores de paladio, como por ejemplo dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridilo)paladio(II) (Peppsi-iPr). Las bases apropiadas incluyen, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobicicloundec-7-eno. Los solventes apropiados incluyen una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a entre aproximadamente 70 y 150 °C, durante entre 30 segundos y 5 horas. Cuando la reacción

está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (Ie), donde $R^3$ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente como se describe para los compuestos de Fórmula (I). De manera alternativa, el compuesto (Ie) se puede purificar por otros medios convencionales, como se describió antes.

**Esquema 3**

**[00135]** El Esquema 3 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (Ic) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^5$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (I), y $R^3$ es un grupo amino opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

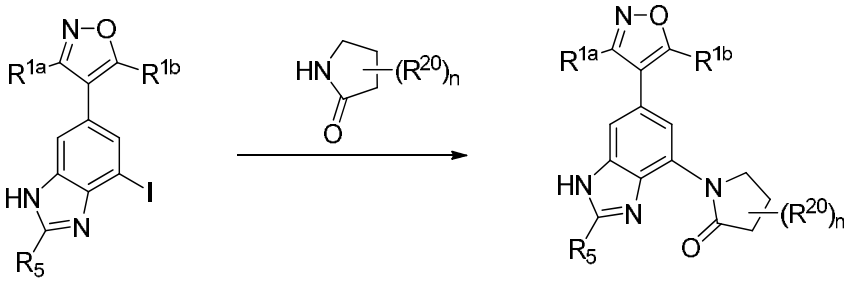



**[00136]** El Compuesto (S1-5) se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria $NHR^yR^z$ (véase definición de “amino” anterior) o heterociclo que porta NH en presencia de un catalizador de paladio o cobre (es decir, CuI, CuOAc, CuO, $Cu_2O$) y un ligando apropiado como por ejemplo 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina en presencia de a una base apropiada, como por ejemplo carbo-

nato de cesio, y PEG-3350 en un solvente apropiado (por ejemplo butironitrilo, THF, DMF, DMA piridina, tolueno o 1,4- dioxano) para dar un compuesto (Id), donde $R^3$ es un grupo amino opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (Id). La mezcla de reacción se lleva a cabo a entre 100 y 150 °C durante 24-96 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede concentrar y purificar como se describió antes para obtener el compuesto (Id).

**Esquema 4**

**[00137]** El Esquema 4 describe un subconjunto en particular de la reacción descrita en el Esquema 3 en el cual se hace reaccionar el compuesto (S1-5) con una amina cíclica (por ejemplo una lactama opcionalmente sustituida, como se mostró) para dar el compuesto de Fórmula (S4-1) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^5$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (Id), y $R^3$ es un heteroalquilo o heterarilalquilo opcionalmente sustituido, en este caso un grupo lactama opcionalmente sustituida donde cada $R^{20}$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (Id) y n es entre 0 y 5, por ejemplo 0, 1, o 2.



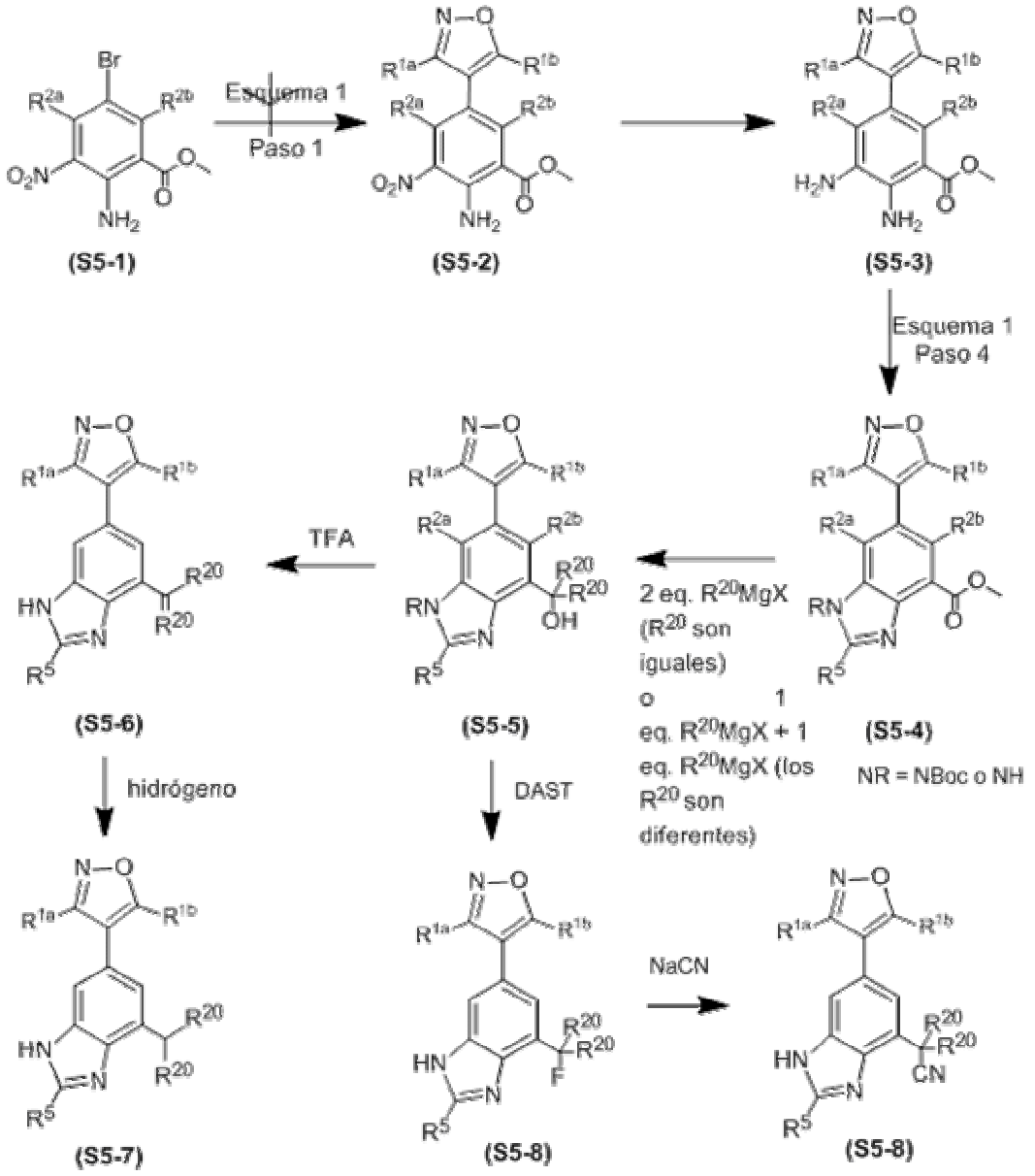

**(S1-5)** **(S4-1)**

**[00138]** El compuesto de (S4-1) se puede preparar por acoplamiento de una lactama opcionalmente sustituida con un compuesto (S1-5) en presencia de un ca-

talizador de cobre, un ligando amino, y una base. Como se mostró anteriormente, $R^5$ y $R^{20}$ se definieron antes para los compuestos de Fórmula (I). Como se describió allí, cada $R^{20}$ se puede seleccionar independientemente entre los grupos mencionados, y n es entre 0 y 5. Un catalizador de cobre apropiado puede ser un haluro de cobre, como por ejemplo yoduro de cobre (I). El ligando amino puede ser una amina sustituida, como por ejemplo *N*,*N*'-dimetiletano-1,2-diamina. La base es una base inorgánica apropiada, como por ejemplo carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, como por ejemplo 1-metilpirrolidin-2-ona (NMP), a entre 50 y 200 °C durante 0,5-24 horas con calentamiento convencional o calentamiento asistido por microondas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto (S4-1) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo mediante filtración, extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo sobre gel de sílice.

**Esquema 5**

**[00139]** El Esquema 5 describe un método indicativo para preparar los compuestos de las fórmulas (S5-5), (S5-6) y (S5-7), todos los subgéneros de la Fórmula (I), donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^5$, y $R^{20}$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (I), y $R^3$ es alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, donde cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre los grupos descritos para los compuestos de Fórmula (I).




Paso 1: Preparación de (S5-2)

**[00140]** El Compuesto (S5-2) se puede preparar haciendo reaccionar (S5-1) con un éster boronato de isoxazol sustituido como se describe en el Esquema 1, Paso 1.

Paso 2: Preparación de (S5-3)

**[00141]** El Compuesto (S5-3) se puede preparar reduciendo el grupo nitro

en presencia de un agente reductor apropiado como por ejemplo cloruro estannoso, como se describe en el Esquema 1, Paso 3. También se puede usar otros agentes reductores tales como paladio.

Paso 3: Preparación de (S5-4)

**[00142]** El Compuesto S5-4 se puede preparar a partir de (S5-3) de manera similar a la descrita en el Esquema 1, Paso 4. De manera alternativa, este proceso se puede llevar a cabo por tratamiento con clorhidrato del alquilcarbimidato de etilo en un solvente alcohólico como por ejemplo MeOH a alta temperatura durante entre unas pocas y varias horas.

Paso 4: Preparación de (S5-5)

**[00143]** El compuesto (S5-5) se puede preparar por acoplamiento de uno o más reactivos de Grignard a (S5-4) en presencia de una base. En este ejemplo, los $R^{20}$ pueden ser iguales o diferentes entre sí, es decir, cada $R^{20}$ se puede seleccionar en forma independiente entre el grupo de sustituyentes descrito para los compuestos de Fórmula (I). Donde cada $R^{20}$ es el mismo grupo, se pueden usar dos equivalentes de $R^{20}MgX$. Donde cada $R^{20}$ es diferente, se puede utilizar un equivalente de $R^{20}MgX$ seguido de un equivalente de un $R^{20}MgX$ diferente. Las reacciones se realizan en un solvente apropiado, como por ejemplo tetrahidrofurano (THF), a temperaturas dentro del rango entre -78 °C y la temperatura ambiente durante cualquier tiempo entre una hora y 24 horas. La mezcla de reacción se puede dejar entibiar a la temperatura ambiente. Cuando la reacción está sustancialmente completa, se la puede detener por ejemplo, con agua o metanol y el producto de Fórmula 2 se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo sobre gel de sílice. De manera alternativa, el compuesto (S5-5) se puede preparar haciendo reaccionar con un

agente de alquilo litio o un reactivo de litio generado a partir de un compuesto (hetero)aromático o halogenuro (hetero)aromático con base fuerte como por ejemplo LDA, LiHMP, n-BuLi, sec-BuLi, tert-BuLi en un solvente apropiado como por ejemplo hexano, THF, éter dietílico, diclorometano a una baja temperatura, de ser necesario.

**[00144]** Este proceso se puede llevar a cabo luego de la protección del N del bencimidazol con un grupo protector apropiado como por ejemplo Boc para mejorar el rendimiento químico.

Paso 5: Preparación de (S5-6)

**[00145]** Luego, el compuesto (S5-5) se puede someter a una deshidroxilación en presencia de un ácido para obtener los correspondientes alquenos, tales como los del compuesto (S5-6). Se entiende que hay una gran variedad de ácidos tanto orgánicos como inorgánicos que puede facilitar esta reacción. Los solventes apropiados incluyen tolueno o acetonitrilo. La reacción también se puede llevar a cabo en estado puro, es decir usando el reactivo ácido como solvente. Los ejemplos de ácidos fuertes que se pueden utilizar incluyen a los ácidos sulfúrico o fosfórico y también al ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una alta temperatura de entre aproximadamente 70 y 150 °C, durante entre 30 minutos y 5 horas por calentamiento convencional o utilizando irradiación con microondas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. De manera alternativa, el compuesto (S5-6) se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación.

Paso 6: Preparación de (S5-7)

**[00146]** Luego, el Compuesto (S5-6) se puede reducir en presencia de un catalizador de metal apropiado e hidrógeno para obtener el compuesto de (S5-7). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador como paladio al 10% sobre carbono y un solvente tal como etanol o acetato de etilo. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el sólido se retira por filtración y el material filtrado se concentra al vacío. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se debería hacer notar que el compuesto (S5-7) también se puede hacer directamente a partir de los compuestos (S5-5) usando metodologías fácilmente disponibles para aquellos con experiencia en el arte.

Paso 7: Preparación de (S5-8)

**[00147]** Luego, el Compuesto (S5-8) se puede preparar a partir de (S5-5) por tratamiento con un agente fluorante como por ejemplo DAST en un solvente inerte respecto de la fluoración electrofílica como por ejemplo diclorometano a una temperatura apropiada entre 0°C y la temperatura ambiente.

Paso 8: Preparación de (S5-9)

**[00148]** Luego, el Compuesto (S5-9) se puede preparar a partir de (S5-8) por tratamiento con un cianuro como por ejemplo NaCN, KCN o CuCN en un solvente polar como por ejemplo agua, acetonitrilo, DMF, THF, dioxano o un sistema mixto de solventes de ser necesario y a una temperatura apropiada entre 0°C y una alta temperatura deseablemente a la temperatura ambiente.

Método alternativo para la preparación de (S5-5)

Paso 9: Preparación de (S5-10)

**[00149]** El Compuesto (S5-4) se puede hidrolizar para dar el ácido carboxílico (S5-10) por tratamiento con LiOH, NaOH o KOH en agua y solvente polar como por ejemplo MeOH, EtOH, THF, dioxano o un sistema mixto de solventes de ser necesario y a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y una alta temperatura.

Paso 10: Preparación de (S5-11)

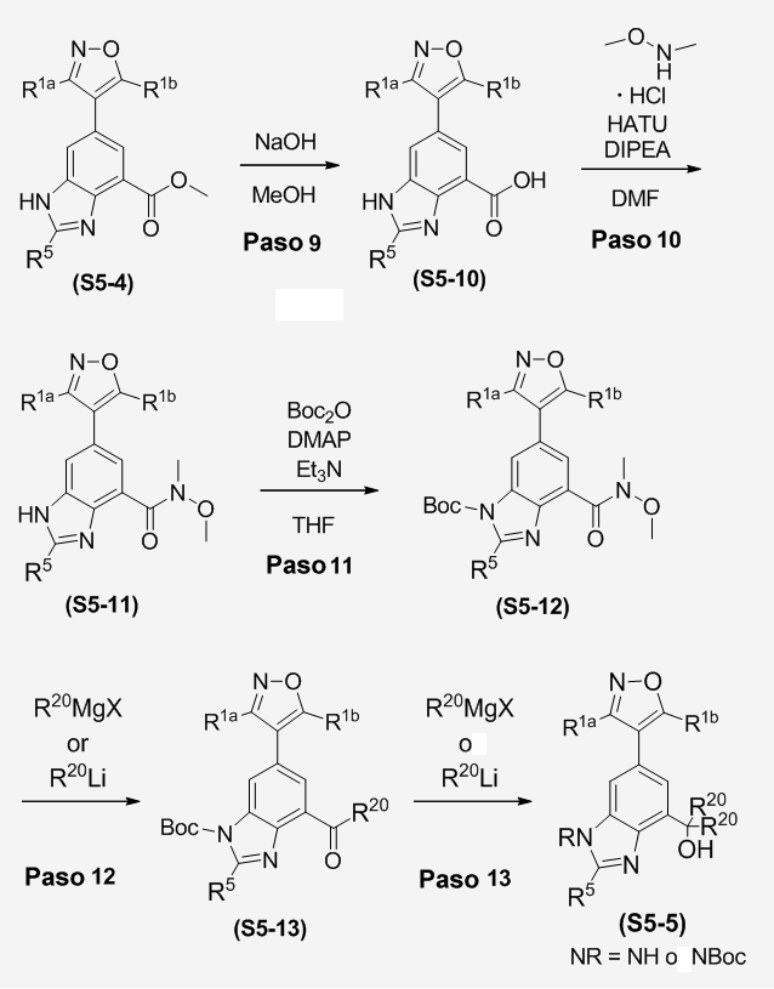
**[00150]** El Compuesto (S5-11) se puede obtener a partir del ácido carboxílico (S5-10) por tratamiento con clorhidrato de N,O-dimetil hidroxil amina, una amina de un compuesto orgánico terciario y un agente de acoplamiento apropiado como por ejemplo HATU, DCC o EDC en un solvente apropiado como por ejemplo DMF, THF, dioxano o diclorometano y a una temperatura apropiada entre la temperatura ambiente y una alta temperatura.

Paso 11: Preparación de (S5-12)

**[00151]** El Compuesto (S5-12) se puede obtener a partir de (S5-11) protegiendo al NH que está en el bencimidazol con $Boc_2O$ en presencia de una amina de un compuesto orgánico terciario y DMAP de ser necesario a la temperatura ambiente.

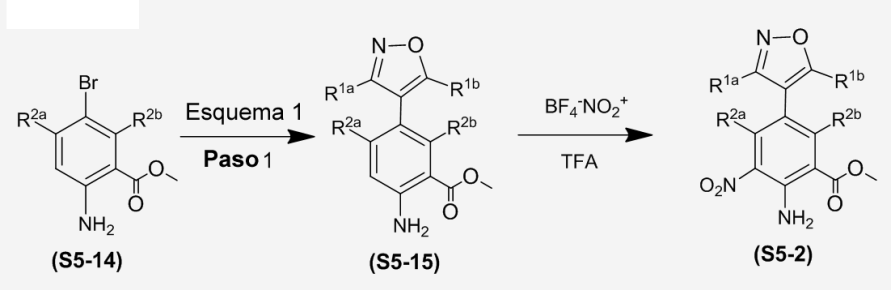
Paso 12 y 13: Preparación de (S5-5)

**[00152]** El Compuesto (S5-12) se trató en secuencia con un reactivo de organolitio o un reactivo de organomagnesio en un solvente apropiado como por ejemplo hexano, THF, éter dietílico, dioxano o diclorometano a una temperatura entre una baja temperatura y la temperatura ambiente para introducir dos $R^{20}$ iguales o diferentes sobre el alcohol terciario. En algunos casos, el grupo protector sobre el N del bencimidazol sale durante la reacción, pero si permanece el producto se debe tratar con TFA para eliminar el Boc.



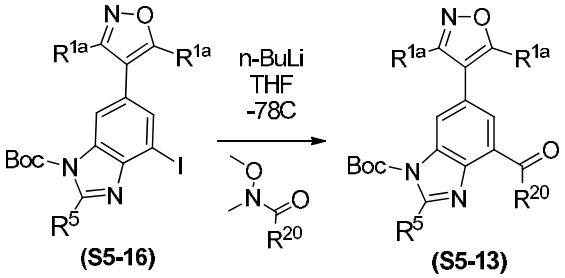

Método alternativo para la preparación de (S5-2)

**[00153]** Cuando el anillo fenilo está mono-fluorado en la posición $R^{2a}$ o $R^{2b}$, el compuesto (S5-15) se puede preparar a partir de (S5-14) de manera similar a la descrita en el Esquema 1, Paso 1. Y luego, el compuesto (S5-15) se puede nitrar en condiciones que permitan generar $NO^{2+}$ para dar (S5-2, $R^{2a}$ o $R^{2b}$ es F).



Método alternativo para la preparación de (S5-13)

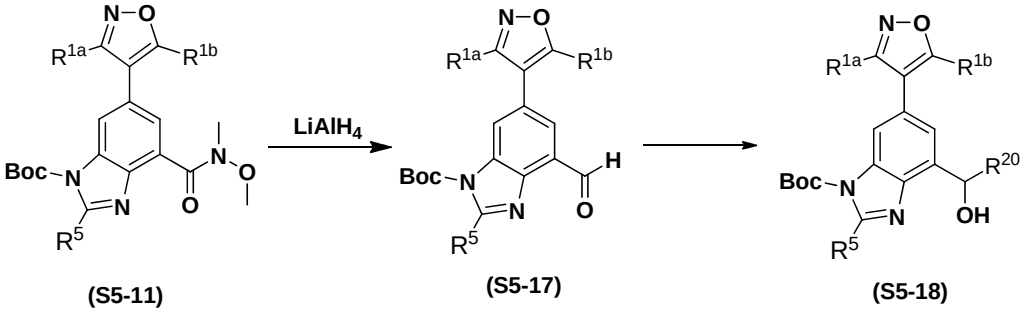
**[00154]** El compuesto (S5-13) se puede preparar a partir de (S5-16) por medio de litiación usando una base fuerte apropiada como por ejemplo BuLi, sec-BuLi o tert-BuLi a una baja temperatura como por ejemplo a -78°C en un solvente apropiado como por ejemplo hexano, THF o éter dietílico. El intermediario con litio que se genera se puede atrapar con un derivado carbonilo como por ejemplo una amida Weinreb para dar (S5-13).



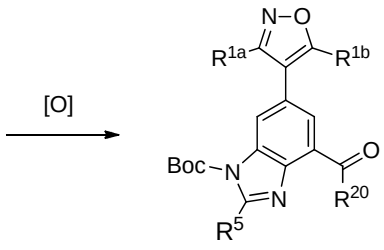

**(S5-16)** **(S5-13)**

Método alternativo para la preparación de (S5-13)

**[00155]** Cuando $R^{20}$ en (S5-13) es un sistema de anillo saturado, se puede preparar la presente cetona a partir del compuesto (S5-11) usando una secuencia en 3 pasos.




**(S5-11)** **(S5-17)** **(S5-18)**




**(S5-13)**

Paso 1: Preparación de (S5-17)

**[00156]** El compuesto (S5-11) se reduce en un agente reductor apropiado como por ejemplo LAH para dar compuesto (S5-17).

Paso 2: Preparación de (S5-18)

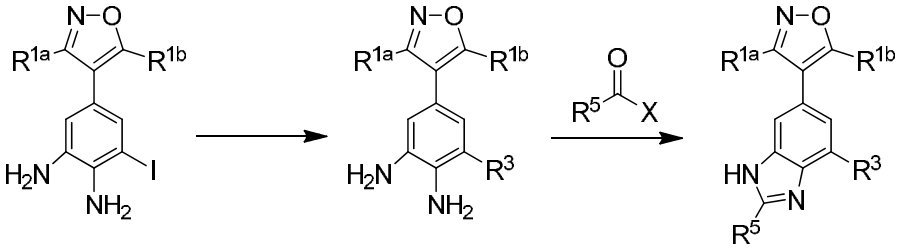
**[00157]** Se puede tratar un precursor del anillo saturado con hidroperóxido de tert-butilo para generar el radical intermediario (en el caso en que el anillo precursor sea un éter cíclico) o una base fuerte como por ejemplo LDA para generar un intermediario enolato de litio (en el caso en que el sistema del anillo sea una cetona cíclica) en un solvente apropiado. El intermediario puede reaccionar con el compuesto (S5-17) para dar el alcohol (S5-18).

Paso 3: Preparación de (S5-13)

**[00158]** El alcohol (S5-18) se puede oxidar usando un oxidante apropiado como por ejemplo el reactivo de Dess-Martin en un solvente apropiado como por ejemplo diclorometano o cloroformo para dar (S5-13).

**Esquema 6**

**[00159]** El Esquema 6 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (Id) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$ y $R^3$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (I), y $R^5$ es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente como se describe para los compuestos de Fórmula (Id).




Paso 1: Preparación de Fórmula (S6-1)

**[00160]** El Compuesto (S6-1) se puede preparar por acoplamiento de Suzu-

ki de un compuesto (S1-4) con un ácido borónico como se describe en el Esquema 1, Paso 5.

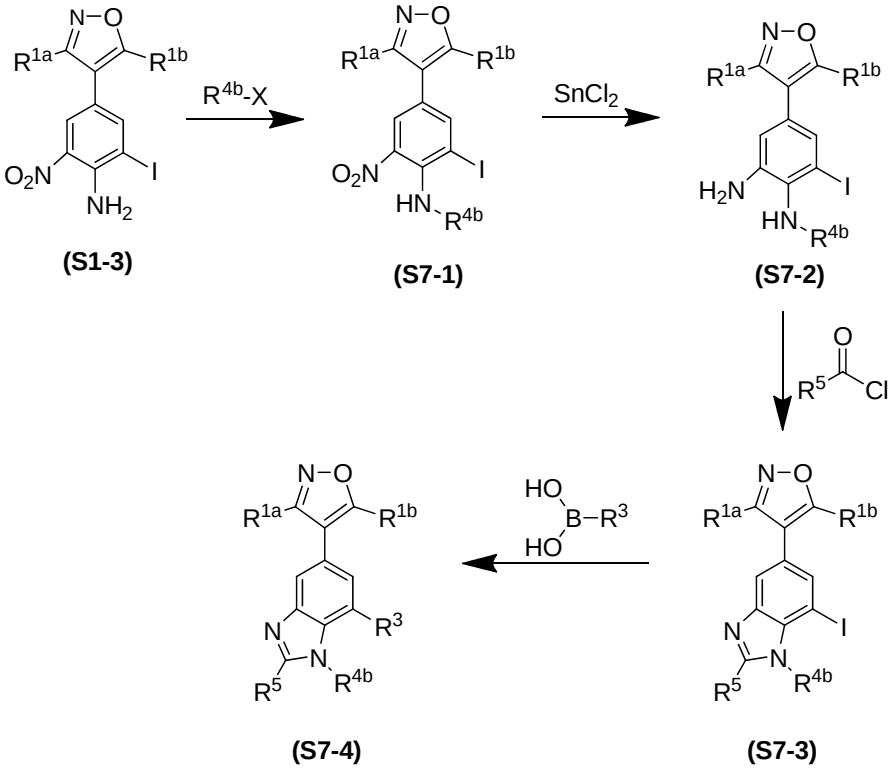
Paso 2: Preparación de (Id)

**[00161]** Luego se hace reaccionar un halogenuro de acilo sustituido ($R^5C(O)X$ donde X es un haluro, por ejemplo Cl, y $R^5$ es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente como se describe para los compuestos de Fórmula (I)) con un compuesto (S6-1) en un solvente apropiado durante 1-5 horas a la temperatura ambiente para formar un intermediario acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos tales como piridina. Se entiende que en lugar de un cloruro de acilo se pueden utilizar otros reactivos acilantes apropiados, como por ejemplo bromuros de acilo o anhídridos de ácido. Para formar un intermediario acilado con dichas características también se pueden utilizar otras estrategias de acilación, como por ejemplo el acoplamiento de péptidos. Cuando la reacción está suficientemente completa, se elimina el solvente bajo presión reducida y se toma el intermediario acilado crudo en un solvente ácido apropiado como por ejemplo ácido acético glacial. Luego se puede agregar un ácido fuerte, como por ejemplo ácido trifluoroacético, y la mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se somete a la neutralización del solvente ácido seguido de extracción, y se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (Id).

**Esquema 7**

**[00162]** El Esquema 7 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (S7-4) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, son según se ha descrito para los com-

puestos de Fórmula (I) y $R^{4b}$ es un alquilo opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de Fórmula (I)




Paso 1: Preparación de (S7-1)

**[00163]** El Compuesto (S7-1) se puede preparar por alquilación del compuesto (S1-3) con $R^{4b}$-X, donde $R^{4b}$ es un alquilo opcionalmente sustituido como se definió para los compuestos de Fórmula (I) y X es un grupo saliente apropiado, por ejemplo yodo o triflato, en un solvente apropiado orgánico como por ejemplo dimetilformamida en presencia de una base apropiada como por ejemplo carbonato de cesio. Los materiales de partida se combinan y se dejan reaccionar durante entre 30 minutos y 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de (S7-1) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por extracción, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 2: Preparación de (S7-2)

**[00164]** Luego, el grupo nitro del compuesto (S7-1) se puede reducir en presencia de un agente reductor apropiado, por ejemplo, cloruro estannoso, en un solvente apropiado, incluyendo a los solventes alcohólicos tales como etanol. Los materiales de partida se combinan y llevan a una alta temperatura como por ejemplo entre 50 y 100 °C, y se mantienen a una alta temperatura durante entre 3 y 10 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto de (S7-2) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por extracción, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Paso 3: Preparación de (S7-3)

**[00165]** Luego se hace reaccionar un cloruro de acilo sustituido apropiadamente con sustituyentes $R^5$, como se define en la memoria descriptiva para los compuestos de Fórmula (I), con el compuesto (S7-2) en un solvente apropiado, y se dejan reaccionar durante un período de tiempo como por ejemplo 1-5 horas a una temperatura cercana a la temperatura ambiente para formar un intermediario acilado. Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos básicos tales como Piridina. Se debería comprender que, en lugar de un cloruro de acilo se pueden utilizar otros reactivos acilantes apropiados, como por ejemplo bromuros de acilo o anhídridos de ácido. Cuando la reacción está suficientemente completa, se elimina el solvente bajo presión reducida, y se toma el intermediario acilado crudo en un solvente ácido apropiado, como por ejemplo ácido acético glacial. Luego se puede agregar un ácido fuerte, como por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el compuesto (S7-3) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por neutralización del solvente

ácido seguido de extracción, y se utiliza ya sea sin purificación adicional o bien se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

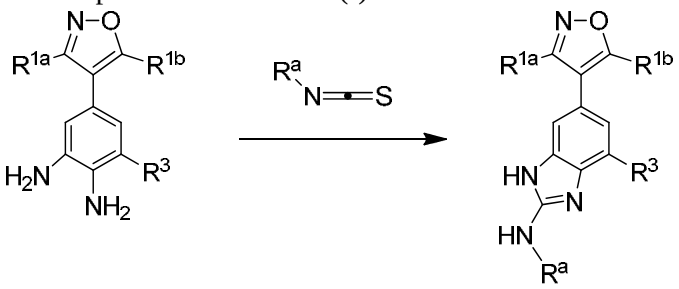
Paso 4 – Preparación de (S7-4)

**[00166]** El compuesto (S7-4) se puede preparar por acoplamiento de Suzuki del compuesto (S7-3) con un ácido borónico que se puede obtener comercialmente según se mostró anteriormente en presencia de una base. Como se mostró anteriormente, el ácido borónico se sustituye con un arilo o heteroarilo unido a un átomo de carbono $R^3$ como se define en la memoria descriptiva para los compuestos de Fórmula (I). Se debería comprender que en lugar de un ácido borónico también se pueden utilizar ésteres boronato, u otros complejos de boro apropiados (por ejemplo sales -$BF_3K$, etc.). Los catalizadores apropiados pueden incluir catalizadores de paladio, como por ejemplo dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridilo)paladio(II) (Peppsi-iPr). Las bases apropiadas pueden incluir, por ejemplo, carbonato de cesio o 1,8-diazobiciclоundec-7-eno. Los solventes apropiados pueden incluir una combinación de solventes orgánicos y agua, que incluyen, por ejemplo, dimetoxietano o dimetilformamida y agua. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado bajo nitrógeno, a una alta temperatura de entre aproximadamente 70°C y 150°C, durante entre aproximadamente 30 segundos y 5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puede particionar entre una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se descarta, y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (xiii). De manera alternativa,

el compuesto (xiii) se puede purificar por otros medios convencionales, como por ejemplo cromatografía sobre gel de sílice o recristalización.

**Esquema 8**

**[00167]** El Esquema 8 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (S8-1) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$ y $R^a$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (I).



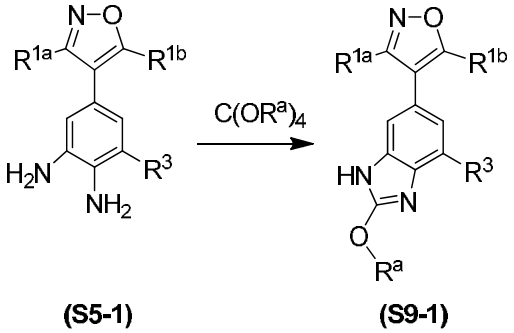

**(S6-1)** **(S8-1)**

**[00168]** Se hace reaccionar un isotiocianato sustituido con sustituyentes $R^{20}$, como se define en este Esquema, con un compuesto (S6-1) en un solvente apropiado, como por ejemplo tetrahidrofurano, en presencia de una base apropiada, como por ejemplo trietilamina, durante 1-5 horas a entre 50 y 100 °C, punto en el cual se agrega un activador de carbodiimida como por ejemplo 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como clorhidrato y la reacción se deja continuar durante otras 1-5 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, se elimina el solvente bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, para aislar el compuesto (S8-1).

**Esquema 9**

**[00169]** El Esquema 9 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (S9-1) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$ y $R^a$ son según se ha descrito para

los compuestos de Fórmula (I).

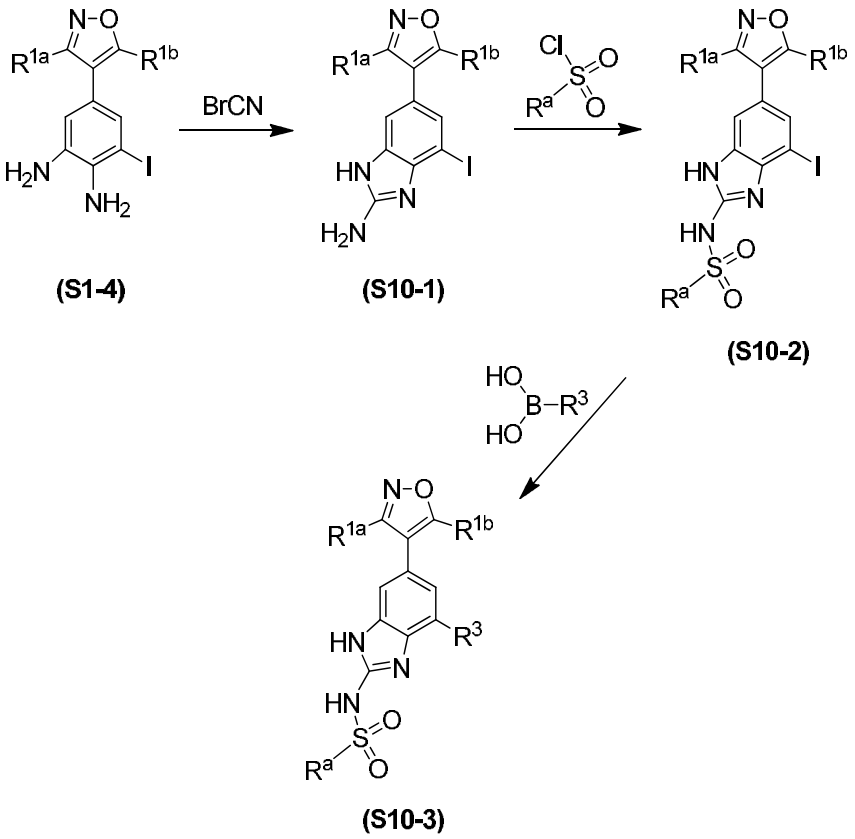



**(S5-1)** **(S9-1)**

**[00170]** Se hace reaccionar un ortocarbonato $C(OR^a)_4$, (donde $R^a$ se describió antes, por ejemplo alquilo, haloalquilo) con un compuesto (S5-1) ya sea puro o en presencia de un ácido apropiado, como por ejemplo ácido acético, y se dejan reaccionar durante entre 30 minutos y 18 horas a entre 25 y 150 °C. Cuando la reacción está sustancialmente completa, se elimina el solvente bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, eluyendo con una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo acetonitrilo y agua, o por medios convencionales tales como cromatografía sobre gel de sílice, para aislar el compuesto (S9-1).

**Esquema 10**

**[00171]** El Esquema 10 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (S10-3) donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^3$ y $R^a$ son según se ha descrito para los compuestos de Fórmula (I).




Paso 1: Preparación de (S10-1)

**[00172]** Se enfría el Compuesto (S1-4) en una mezcla de solventes apropiada como por ejemplo etanol, acetonitrilo, y agua, con una base apropiada, como por ejemplo bicarbonato de sodio, hasta una baja temperatura como por ejemplo 0 °C. Se agrega a la mezcla de reacción un haluro de cianógeno apropiado, como por ejemplo bromuro de cianógeno, que se muestra, y la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y reaccionar durante 12-18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, se agrega etanol, la mezcla de reacción se filtra, se eliminan los solventes al vacío, y el residuo crudo se purifica por medios convencionales tales como cromatografía sobre gel de sílice, para aislar el

compuesto de (S10-1).

Paso 2: Preparación de (S10-2)

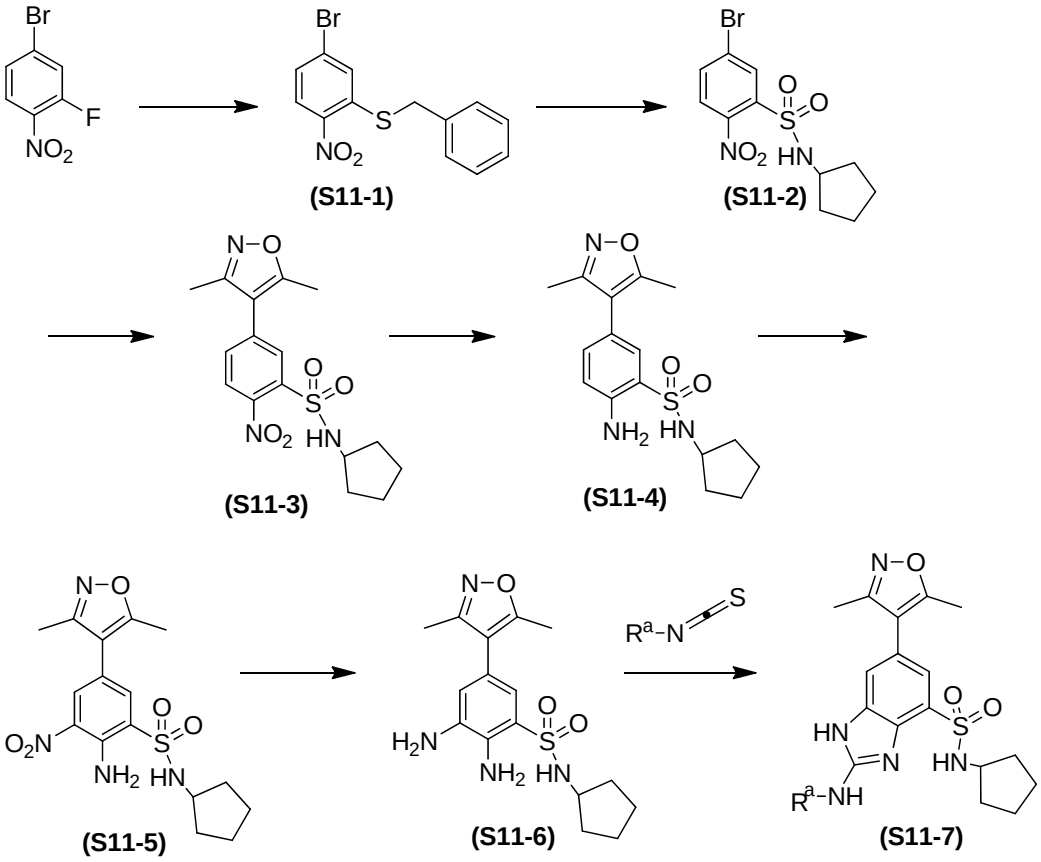
**[00173]** El Compuesto de (S10-1) se combina en un solvente apropiado, como por ejemplo tetrahidrofurano, con una base apropiada, como por ejemplo trietilamina. Se agrega a la mezcla de reacción un reactivo sulfonilante apropiado, como por ejemplo cloruro de ciclopropano sulfonilo, y la reacción se deja a reaccionar durante entre 12 y 18 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, la mezcla de reacción se puede aislar por medios convencionales, como por ejemplo extracción seguida de la eliminación de solventes orgánicos, y el residuo crudo se purifica por medios convencionales tales como cromatografía sobre gel de sílice, para aislar el compuesto de (S10-2).

Paso 3: Preparación de (S10-3)

**[00174]** El compuesto (S10-3) se puede preparar por acoplamiento de Suzuki de un compuesto (S10-2) a un ácido borónico sustituido, como se describe en el anterior Esquema 1.

**Esquema 11**

**[00175]** El Esquema 11 describe un método indicativo para preparar compuesto (S11-7) donde $R^a$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).




Paso 1: Preparación de Fórmula (S11-1)

**[00176]** El Compuesto (S11-1) se puede preparar por acoplamiento de bencil mercaptano que se puede obtener comercialmente con 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno que se puede obtener comercialmente en presencia de una base como por ejemplo carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado, como por ejemplo dimetilformamida (DMF), a una temperatura de entre 0 °C y la temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto (S11-1) se aísla por medios convencionales, como por ejemplo por extracción, seguido de purificación por cromatografía del residuo sobre gel de sílice. De manera alternativa, el compuesto (S11-1) se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de Fórmula (S11-2)

**[00177]** Luego se puede oxidar el Compuesto (S11-1) en presencia de un compuesto haloimidazolidina-2,4-diona sustituida apropiadamente, por ejemplo, 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un ácido en un solvente apropiado. Los ácidos apropiados pueden incluir, por ejemplo, ácido acético. Los solventes apropiados pueden incluir una combinación de solventes, incluyendo, por ejemplo, acetonitrilo y agua. La reacción se realizó a $0^{o}$ C y luego se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de particionar entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó usando sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonilo crudo se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 3: Preparación de (S11-3)

**[00178]** Luego, el compuesto (S11-2) se puede se puede utilizar en una reacción de acoplamiento de Suzuki con un éster boronato, como se describe en el Esquema 1, Paso 1.

Paso 4: Preparación de (S11-4)

**[00179]** El Compuesto (S11-3) se puede disolver en un solvente como por ejemplo HOAc y reducir con polvo de Zn a la temperatura ambiente. Luego de agitar durante aproximadamente 25 min, el polvo de Zn se retira por filtración. Las sustancias volátiles se eliminan y la anilina crudo se toma en AcOEt, se lava con solución de carbonato, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar (S11-5).

Paso 5: Preparación de (S11-5)

**[00180]** El Compuesto (S11-4) se puede nitrar usando $NO_2BF_4$ en solventes como DCM/acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo a 0 °C y luego la temperatura

se eleva lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche. Luego se evapora el solvente, el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con solución saturada de $NaHCO_3$. Luego se evapora el solvente orgánico y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar (S11-5).

Paso 6: Preparación de (S11-6)

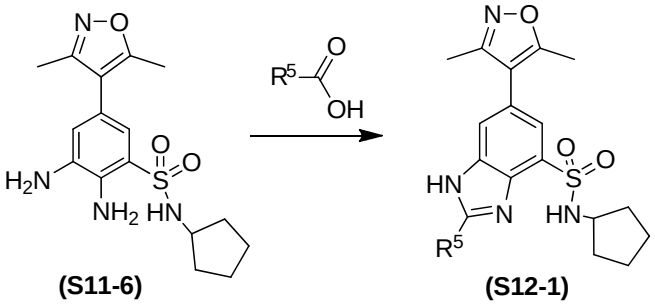
**[00181]** El Compuesto (S11-5) se puede reducir usando hidrogenación catalítica. La reacción se puede llevar a cabo en solvente como por ejemplo MeOH y el catalizador que se utilizó fue Pd (10% sobre carbono). La reacción se completa en 2h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se evapora el solvente. Luego, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar (S11-6).

Paso 7: Preparación de (S11-7)

**[00182]** [0108] El Compuesto (S11-6) se puede hacer reaccionar con un derivado isotiocianato. La reacción se puede llevar a cabo en solvente como por ejemplo THF en presencia de una base como por ejemplo trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80 °C durante 3-5h antes de agregar 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida como clorhidrato y se calienta a 80 °C durante 30 minutos. Luego se evapora el solvente. Luego, el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar **(S11-7)**.

**Esquema 12**

**[00183]** El Esquema 12 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (12-1) donde $R^5$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

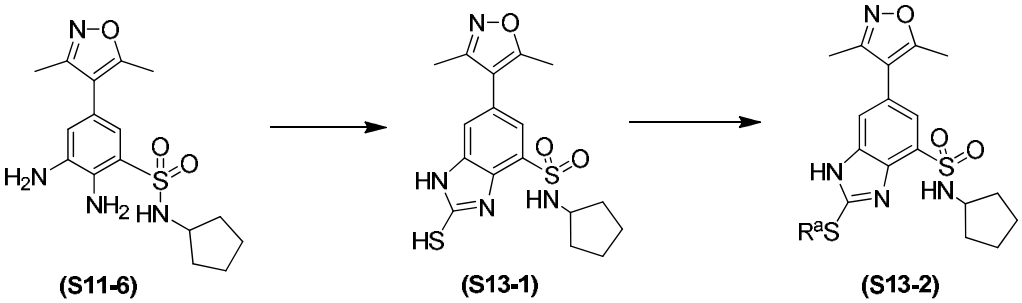



Preparación de (S12-1)

**[00184]** El Compuesto (S11-6) se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico sustituido como se describe en el Esquema 1, Paso Alternativo 4, para dar (S12-1).

**Esquema 13**

**[00185]** El Esquema 13 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (13-2) donde $R^a$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).




Paso 1: Preparación de (S13-1)

**[00186]** El Compuesto (S11-6) se puede hacer reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un solvente como por ejemplo DMF. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 90 °C durante la noche antes de evaporar el solvente. Luego, el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar (S13-1).

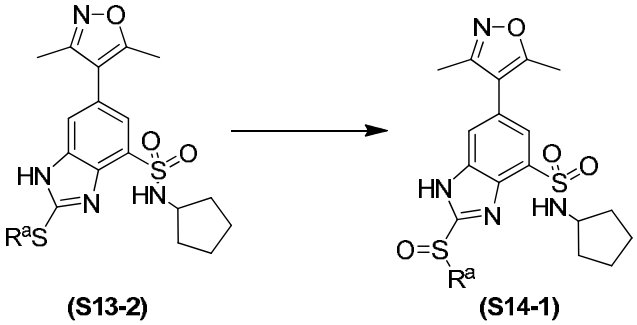
Paso 2: Preparación de (S13-2)

**[00187]** El Compuesto (S13-1) se puede hacer reaccionar con un derivado

yoduro (por ejemplo un yoduro de alquilo opcionalmente sustituido) en un solvente, como por ejemplo EtOH en presencia de una base, como por ejemplo KOH. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente durante la noche antes de evaporar el solvente. El residuo se purificó luego por HPLC preparativa para dar (S13-2).

**Esquema 14**

**[00188]** El Esquema 14 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (14-1) donde $R^a$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).

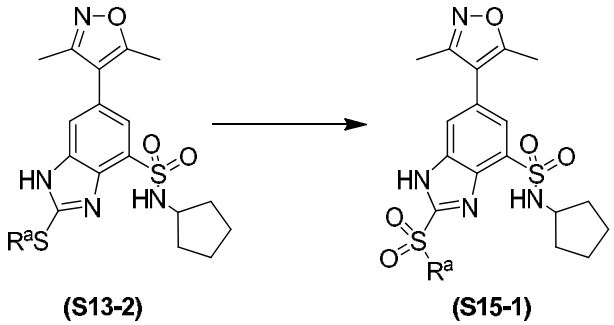



Paso 1: Preparación de (S14-1)

**[00189]** El Compuesto (S13-2) se puede hacer reaccionar con 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina y $H_2O_2$ en un solvente como por ejemplo acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente durante la noche antes de evaporar el solvente. Luego, el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar (S14-1).

**Esquema 15**

**[00190]** El Esquema 15 describe un método indicativo para preparar compuestos de fórmula (15-1) donde $R^a$ es como se describe para los compuestos de Fórmula (I).




Preparación de (S15-1)

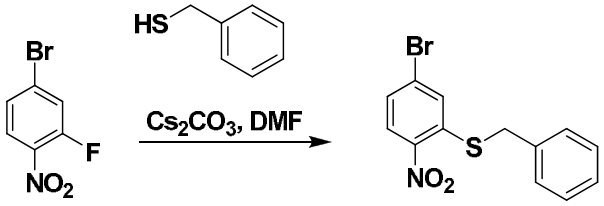
**[00191]** El Compuesto (S13-2) se puede hacer reaccionar con mCPBA o $H_2O_2$ en solvente como por ejemplo DCM. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de evaporar el solvente. Luego, el residuo se purifica por HPLC preparativa para dar (S15-1).

**[00192]** Los siguientes ejemplos ilustran aspectos adicionales, y proveen compuestos de fórmula (I) adicionales.

**Ejemplo 1**

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

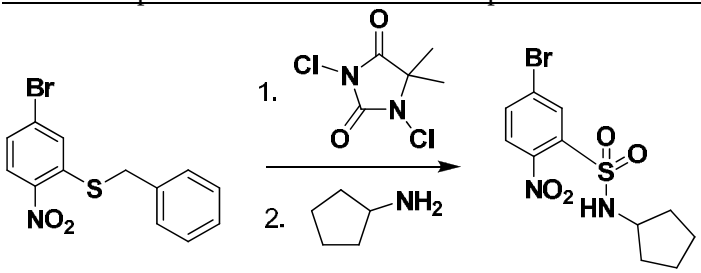
Paso 1: Preparación de 1-bromo-3-benziltio-4-nitrobenceno




**[00193]** Se agregó bencilmercaptano (2,36 g, 19 mmol) por goteo a una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-4-nitrobenceno (5 g, 19 mmol), carbonato de cesio (7,87 g, 57 mmol) a 0 °C en DMF (25 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se particionó

entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera (4x), se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cristalización desde EtOAc caliente dio el producto 1-bromo

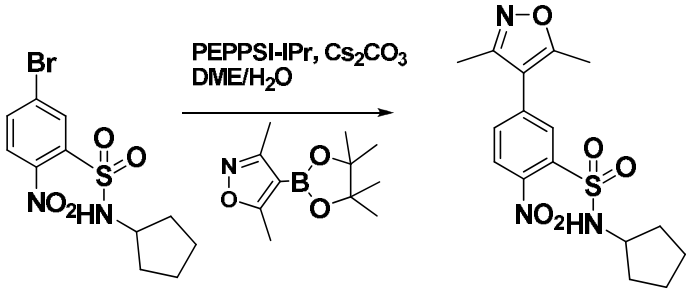
Paso 2: Preparación de 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobencensulfonamida




**[00194]** Se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona sólida (1,21 g, 6,19 mmol) a una suspensión helada de 1-bromo-3-benziltio-4-nitrobenceno (1 g, 3,09 mmol) en acetonitrilo (25 mL), ácido acético (1 ml) y agua (0,62 ml). La solución traslúcida se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de particionarse entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó usando sulfato de sodio y se evaporó. El cloruro de sulfonilo crudo (rf = 0,23 en hexanos/ acetato de etilo 9:1, material de partida rf = 0,57) se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

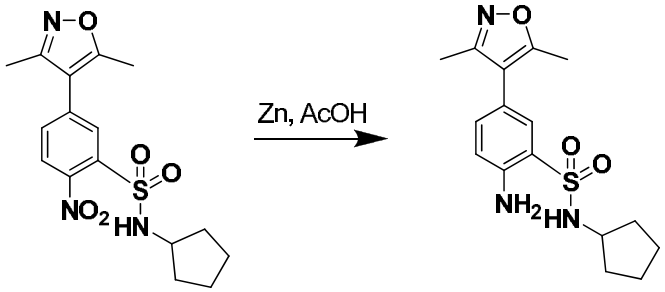
**[00195]** A una solución de ciclopentilamina (0,52 g, 6,18 mmol) en piridina (5 ml) se agregó el cloruro de sulfonilo precedente en DCM (5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de particionarse entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, HCl diluido y nuevamente salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,33 en hexanos/ acetato de etilo 9:1) dio el producto 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobencensulfonamida como un polvo blancuzco.

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




**[00196]** A una mezcla de 5-bromo-N-ciclopentil-2-nitrobencensulfonamida (1,394 g, 4 mmol), pinacoléster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (1,78 g, 8 mmol), PEPPSI™-IPr (Sigma-Aldrich Corporation) (0,271 g, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (3,90 g, 12 mmol) bajo nitrógeno se agregó dimetoxietano (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con $N_2$ y luego se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo, los materiales orgánicos se concentraron y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de DCM a DCM/acetato de etilo= 1/1) para dar el producto N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobencensulfonamida como un polvo blanco.

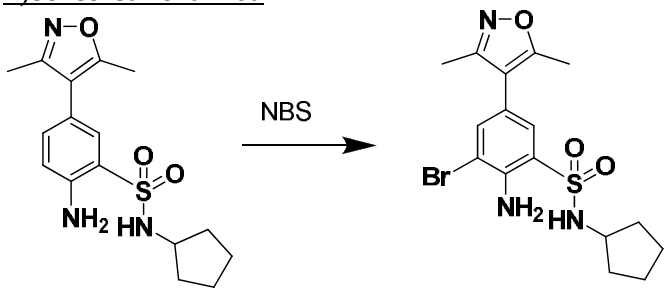
Paso 4: Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida




**[00197]** Se disolvió N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrobencensulfonamida (1,27 g, 3,5 mmol) en AcOH con agitación y se agregó polvo de Zn (20 g) en porciones (5x, en intervalos de 5 min) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 25 min., el polvo de Zn se retiró por filtración. Los

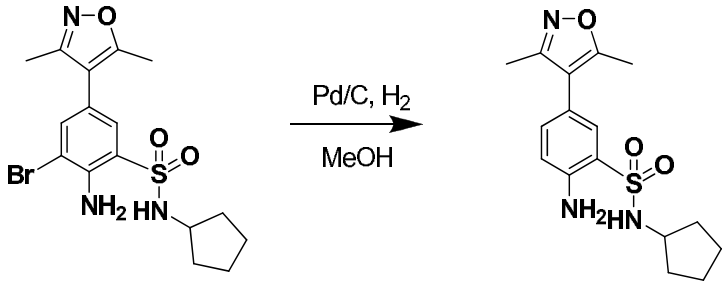
materiales volátiles se eliminaron y la anilina cruda se recogió en EtOAc, se lavó 4x con solución acuosa de carbonato, y se purificó mediante cromatografía en columna (rf = 0,2, hexano/EtOAc : 1/1) para dar 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida como un polvo blanco.

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



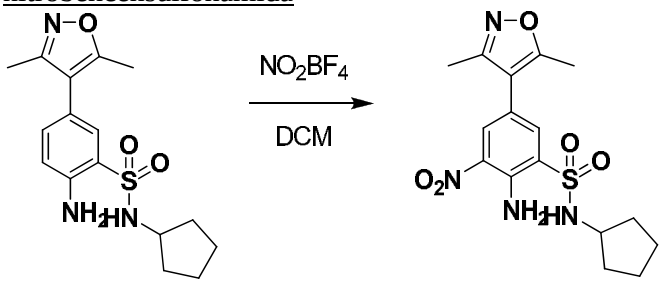

**[00198]** Se colocó 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (0,26g, 0,763 mmol) en DMF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó NBS (0,136 g, 0,763 mmol) y se agitó durante 10 min a 0 °C y luego durante 20 min a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó 5x con salmuera. El producto (rf= 0,5, hexano/ EtOAc = 1/1) se purificó mediante CC (cargado en DCM, gradiente de hexano a hexano/EtOAc = 1/1) para dar 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida como un polvo blanco.

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



**[00199]** Se disolvió 2-amino-3-bromo-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (4g) en MeOH (150 ml) y DCM (10 mL). A la solución se agregó Pd/C (2g, 10% sobre carbono) y el recipiente se cargó con $H_2$. La reacción se completó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano 0-70%) para dar 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida.

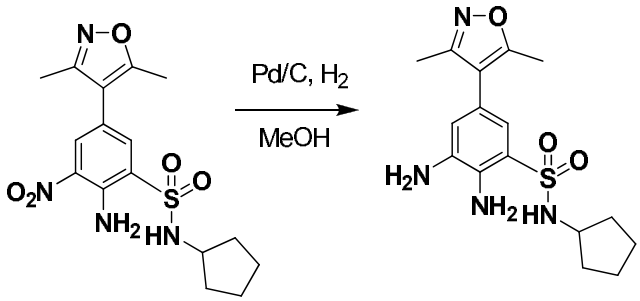
Paso 7: Preparación de 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencensulfonamida




**[00200]** Se disolvió 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (336mg, 1mmol) en DCM/acetonitrilo (15/15 ml). A la solución se agregó $NO_2BF_4$ (1,4 mmol, 2,8 mL(0,5M)) a 0 °C. La temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se completó en aproximadamente 30% luego de 1h. A la solución se agregó 0,1eq de $NO_2BF_4$. La reacción se completó en aproximadamente 50% después de 3h. A la solución se agregó otro 0,2 eq de $NO_2BF_4$ y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente luego se evaporó, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. El solvente orgánico luego se evaporó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano 0-60%) para dar 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencensulfonamida.

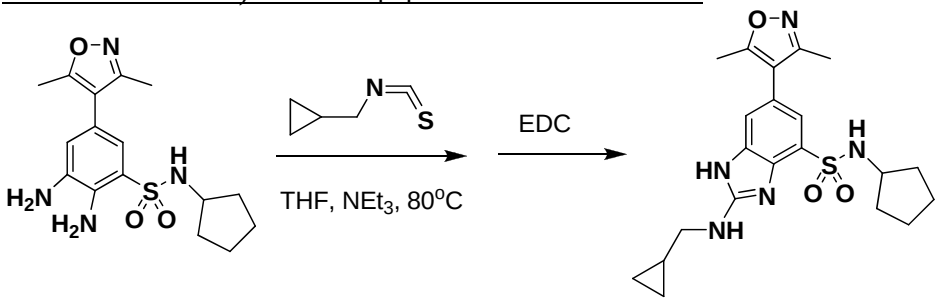
Paso 8: Preparación de 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-

il)bencensulfonamida




**[00201]** Se disolvió 2-amino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobencensulfonamida (400mg) en MeOH (20 ml). A la solución se agregó Pd/C (200 mg, 10% sobre carbono) y luego se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno con agitación. Cuando la reacción se completó la mezcla se filtró y el solvente se evaporó. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM 0-20%) para dar 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida.

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



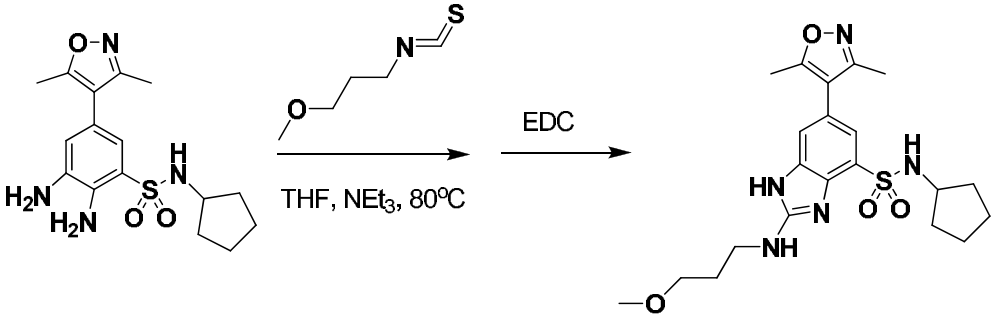

**[00202]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) en THF (1 mL) y a esta solución se agregó isotiocianato de ciclopropilmetilo (8 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (84 µL). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche antes de agregar clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (13 mg, 0,07 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2h. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purifi-

có mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00203]** $C_{21}H_{27}N_5O_3S$. 430,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 3H), 2,38(s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,51 (m, 4 H), 1,49-1,39 (m, 4H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,08-0,05 (m, 2H).

**Ejemplo 2**

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



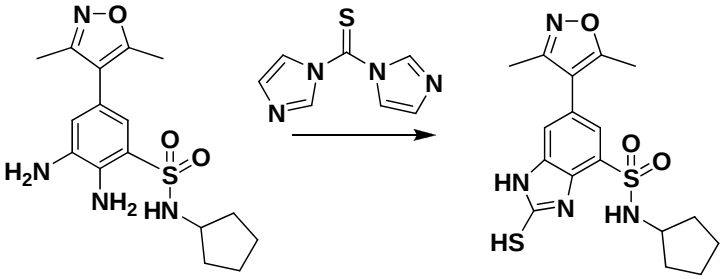

**[00204]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (25 mg, 0,07 mmol) (véase el Ejemplo 1, Paso 8) en THF (1 mL). A la solución se agregó isotiocianato de 3-metoxipropilo (11 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (300 µL). La reacción se calentó a 80 °C durante 4h antes de agregar clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (16 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(3-metoxipropilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00205]** $C_{21}H_{29}N_5O_4S$. 448,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,66-3,57 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H),

2,26-2,10 (m, 2H), 2,00-1,51 (m, 4 H), 1,49-1,39 (m, 4H).

**Ejemplo 3**

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

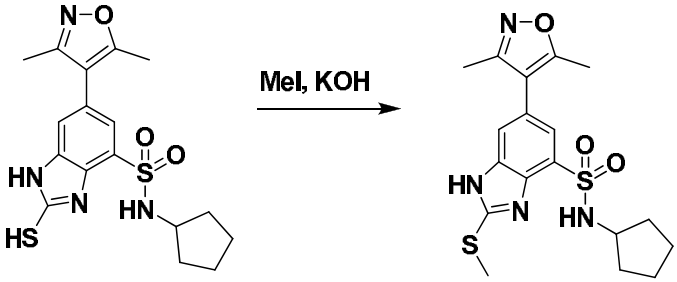


**[00206]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (40 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 mL). A la solución se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (43 mg, 0,24 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante la noche antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00207]** $C_{17}H_{20}N_4O_3S_2$. 393,1 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,75-3,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,85 (m, 4 H), 1,64-1,47 (m, 4H).

**Ejemplo 4**

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

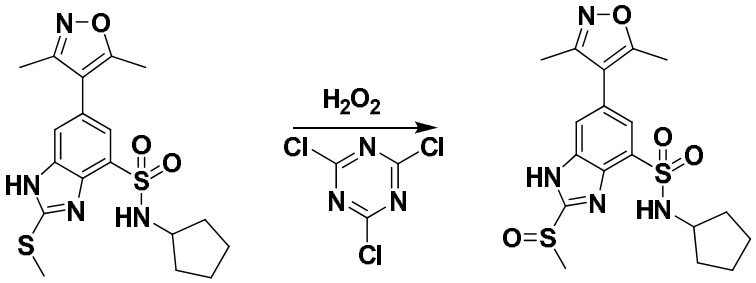


**[00208]** Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-mercapto-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (12 mg, 0,03 mmol) en EtOH (2 mL). A la solución se agregó ioduro de metilo (5 mg, 0,037 mmol) y KOH (2,5mg, 0,045 mmol). La reacción se agitó durante la noche antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00209]** $C_{18}H_{22}N_4O_3S_2$. 407,0 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 4 H), 1,68-1,45 (m, 4H).

**Ejemplo 5**

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



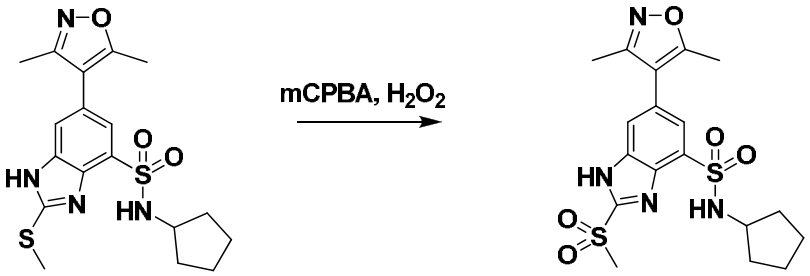

**[00210]** Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metiltio)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (3,4 mg, 0,008 mmol) en $CH_3CN$ (1 mL). A la solución se agregó 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,5 mg, 0,008 mmol) y $H_2O_2$ (0,2 mL, 30% en agua). La reacción se agitó durante la noche antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00211]** $C_{18}H_{22}N_4O4S_2$. 423,0 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,68

(s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11-1,92 (m, 4 H), 1,72-1,44 (m, 4H).

**Ejemplo 6**

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

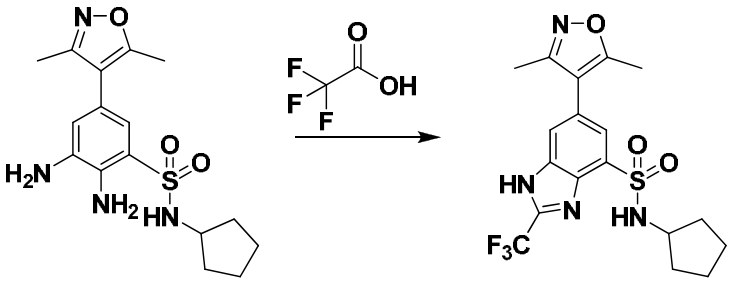



**[00212]** Se disolvió N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (3,4 mg, 0,008 mmol) en DCM (1 mL). A la solución se agregó mCPBA (2,6 mg, 0,015 mmol) y $H_2O_2$ (1 mL, 30% en agua). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00213]** $C_{18}H_{22}N_4O_5S_2$. 439,0 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 4 H), 1,45-1,29 (m, 4H).

**Ejemplo 7**

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



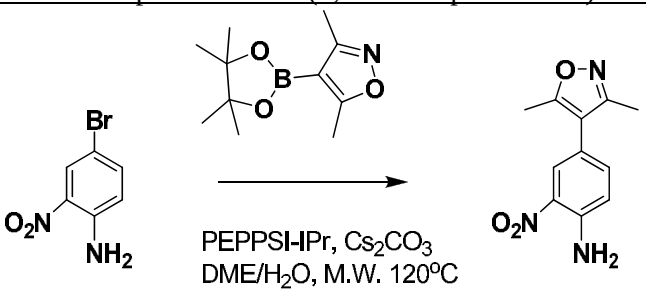
**[00214]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) en HCl 4N (2 mL). A la solución se agregó ácido trifluoroacético (65 mg, 0,6 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante la noche antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida.

**[00215]** $C_{18}H_{19}F_3N_4O_3S$. 429,0 (M+1). 1H RMN (400MHz, CD3OD) d 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 4 H), 1,42-1,25 (m, 4H).

**Ejemplo 8**

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

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

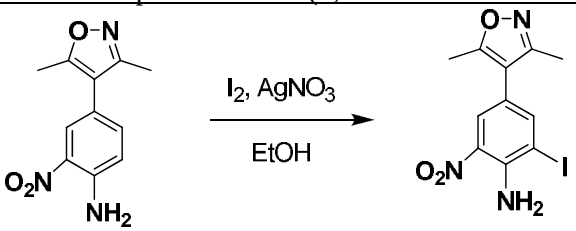



**[00216]** El material de partida 4-bromo-2-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) y pinacoléster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (2 g, 9,2 mmol) se agregó a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (6 ml). A la mezcla

precedente se agregó PEPPSI-IPr (312mg, 0,46 mmol) y $Cs_2CO_3$ (4,5g, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50 mL X 2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (el producto eluyó a EtOAc/Hexano 50%) para dar 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilina como un sólido color amarillo.

**[00217]** $C_{11}H_{11}N_3O_3$. 234,3 (M+1).

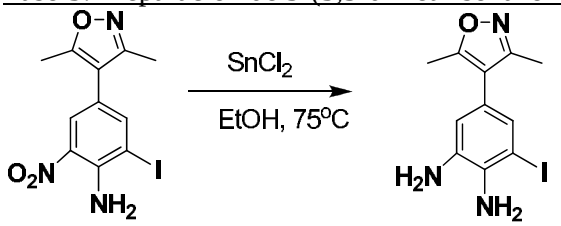
Paso 2: Preparación de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilina




**[00218]** El material de partida 4-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-2-nitroanilina (1g, 4,6 mmol) se agregó a EtOH (50 ml), a la mezcla se agregó $I_2$ (1,4g, 5,5 mmol) y $AgNO_3$ (0,94g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y luego el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (30 mL X 2). Los materiales orgánicos se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el producto eluyó a EtOAc/Hexano 35%) para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilina como un sólido anaranjado.

**[00219]** $C_{11}H_{10}IN_3O_3$. 360,2 (M+1).

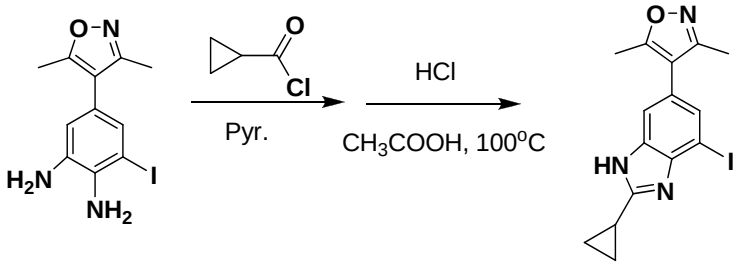
Paso 3: Preparación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina



**[00220]** Se agregó 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilina (0,9g, 2,5 mmol) a EtOH (50 ml), a la mezcla se agregó $SnCl_2$ (2,4g, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7h. El solvente se evaporó y luego el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaOH 1N (100 mL X 3). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (el producto eluyó a EtOAc/Hexano 60%) para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina como un sólido color marrón.

**[00221]** $C_{11}H_{12}IN_3O$ 330,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD3OD) d 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

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

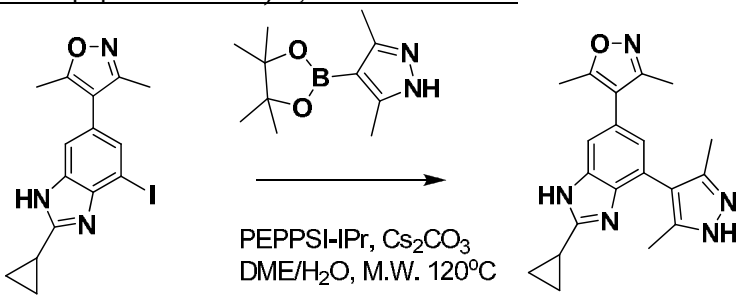



**[00222]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (0,92g, 2,8 mmol) en piridina (10 ml), a la solución se agregó cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,29g, 2,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h antes de evaporar el solvente. El residuo se disolvió en ácido acético (5 ml) y a la solución se agregó cloruro de hidrógeno (1 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 100 °C durante la noche. El ácido luego se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el producto eluyó a EtOAc/Hexano 70%) para dar el producto 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol

como como un sólido color marrón.

**[00223]** $C_{15}H_{14}IN_3O$. 380,1 (M+1).

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

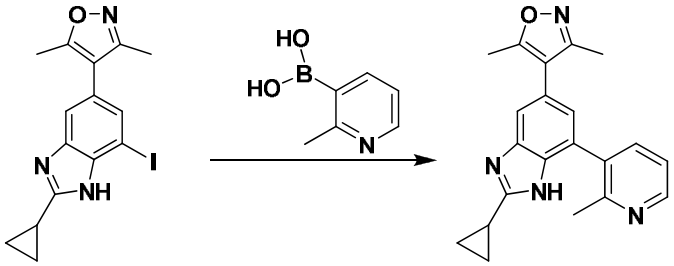



**[00224]** Se agregó pinacoléster de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico (29 mg, 0,13 mmol) a una solución de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (25 mg, 0,066 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (2/1 mL). A la mezcla se agregó carbonato de cesio (65 mg, 0,2 mmol) y PEPPSI-IPr (5 mg, 0,0066 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C durante 30 minutos antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00225]** $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,2 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,53-1,51 (m, 2 H), 1,41-1,39 (m, 2H).

**Ejemplo 9**

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

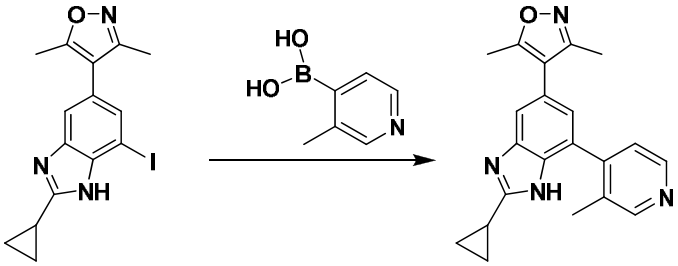


**[00226]** En un vial para proceso Smith de 0,5 a 2 mL equipado con una barra de agitación se agregó ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico (0,45 mmol, 62 mg), 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (37,9 mg, 0,1 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), carbonato de potasio (0,90 mmol, 125 mg), y catalizador PEPPSI-IPr (0,01 mmol, 6,8mg). El recipiente de reacción se tapó con un septum de goma, se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con $N_2$, y luego se agregó 1,4-dioxano (0,4 mL) y agua (0,1 mL). La mezcla de reacción luego se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130°C. La fase orgánica luego se eliminó por medio de una jeringa, se filtró, y se inyectó directamente para purificarse por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol como una sal de TFA.

**[00227]** $C_{21}H_{20}N_4O$. 345,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD3OD) d 8,81 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 2H).

**Ejemplo 10**

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

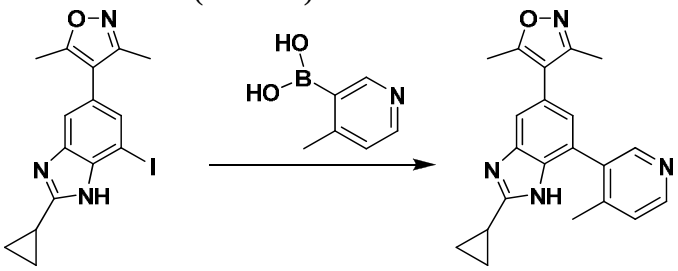


**[00228]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (5,8 mg, 13%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando ácido 3-metilpiridin-4-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00229]** $C_{21}H_{20}N_4O$. 345,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 2H).

**Ejemplo 11**

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



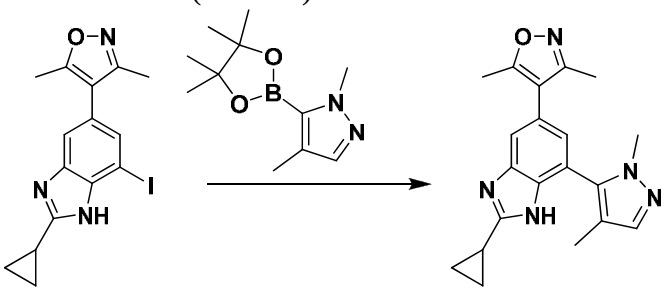
**[00230]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (4,4 mg, 9,9%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando ácido 4-metilpiridin-3-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00231]** $C_{21}H_{20}N_4O$. 345,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,4

Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,36 – 1,25 (m, 2H).

**Ejemplo 12**

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

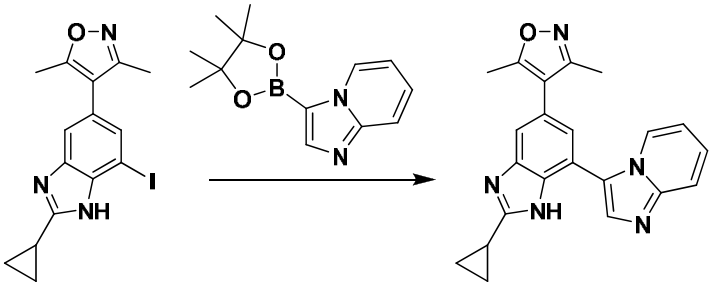


**[00232]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (21 mg, 46%) como una sal de TFA de manera similar al Ejemplo 9 utilizando 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00233]** $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,65 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 13**

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



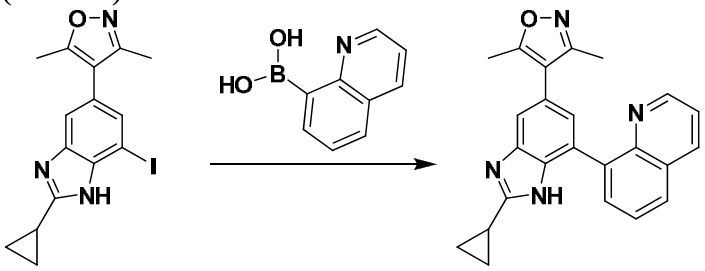
**[00234]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-

benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (10 mg, 20%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00235]** $C_{22}H_{19}N_5O$. 370,1 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,42 (dd, J = 6,9, 1,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 2H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,0, 4,9, 3,3 Hz, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,32 (dd, *J* = 8,2, 3,7 Hz, 2H).

**Ejemplo 14**

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

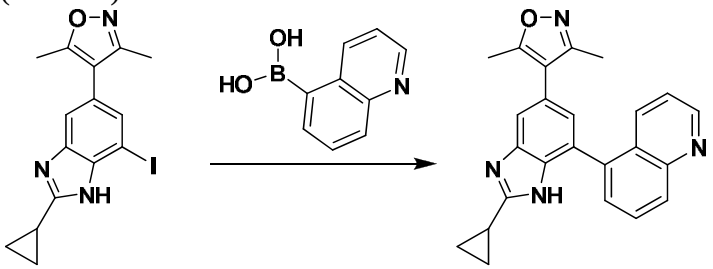



**[00236]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1,7 mg, 2,8%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando ácido quinolin-8-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00237]** $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,82 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,0, 7,3 Hz, 2H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 2H).

**Ejemplo 15**

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

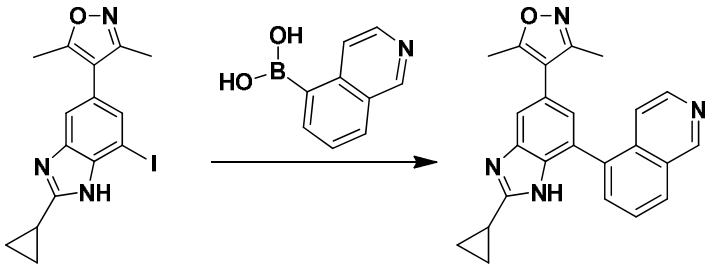


**[00238]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (30 mg, 49%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando ácido quinolin-5-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00239]** $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,08 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 18,7, 8,5 Hz, 2H), 8,11 (dd, *J* = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 16**

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



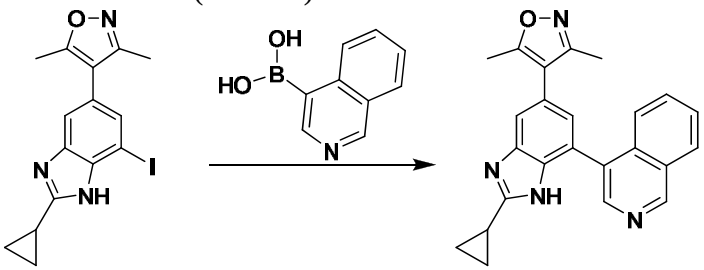
Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (26,7 mg, 44%) como una sal de TFA de manera similar a la del

Ejemplo 9 utilizando ácido isoquinolin-5-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00240]** $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,82 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

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



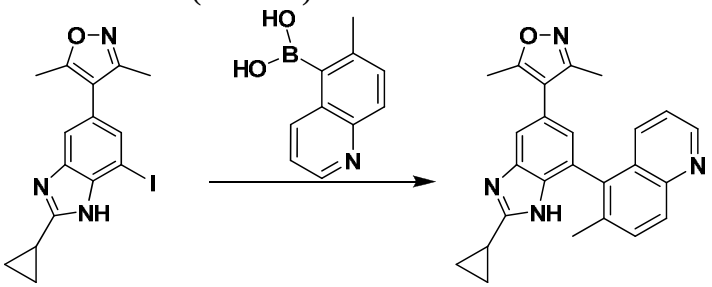

**[00241]** Se preparó 4-(2-ciclopropil-7-(isoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (10,2 mg, 17%) como una sal de TFA de manera similar a la del Ejemplo 9 utilizando ácido isoquinolin-4-ilborónico en lugar de ácido 2-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00242]** $C_{24}H_{20}N_4O$. 381,1 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,86 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (ddd, *J* = 8,4, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 2H).

**Ejemplo 18**

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

dimetilisoxazol (1020-18)

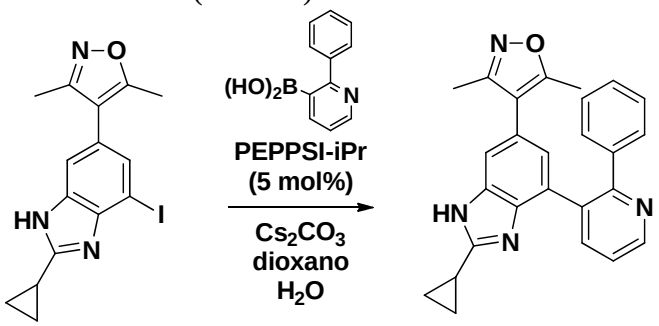



**[00243]** En un vial para proceso Smith de 2 a 5 mL equipado con una barra de agitación se agregó ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (3 mmol, 561 mg), 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (379 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (10 mmol, 1,38 g), y catalizador PEPPSI-IPr (0,1 mmol, 68 mg). El recipiente de reacción se tapó con un septum de goma, se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con $N_2$, y luego se agregó 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción luego se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 135°C. La fase orgánica luego se eliminó por medio de una jeringa, se filtró, y se inyectó directamente para purificarse por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA). La fracción de elución que contenía el producto deseado luego se concentró bajo presión reducida y se purificó nuevamente usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol en acetato de etilo 0% a 20%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00244]** $C_{25}H_{22}N_4O$. 395,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,48 (dd, *J* = 6,9, 1,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 2H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 7,0, 4,9, 3,3 Hz, 1H), 2,51 – 2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,55 – 1,43 (m, 2H), 1,42 – 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 19**

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



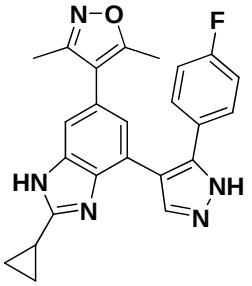

**[00245]** Se trató 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50,0 mg, 0,132 mmol) con ácido 2-fenilpiridin-3-ilborónico (39,4 mg, 0,198 mmol, 1,5 equiv.), $Na_2CO_3$ 2M (aq) (1 mL) en presencia de PEPPSI-IPr (4,5 mg, 0,0066 mmol, 0,05 equiv) en 1,4-dioxano (3 mL) a 15 °C durante 10 min en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se agregó agua (30 mL) y EtOAc (70 mL), luego la mezcla se filtró a través de Celite (3 g) y luego la fase orgánica se separó del material filtrado. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: agua con 0,05% de ácido trifluoroacético 5-95%, en una columna Fenomenex Luna C18) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00246]** $C_{26}H_{22}N_4O$. MS. 407,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,87 (dd, $J$ = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,35 (dd, $J$ = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, $J$ = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 7,56 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,22 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 0,36-1,30 (m, 2H).

**Ejemplo 20**

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

3,5-dimetilisoxazol (1020-20)

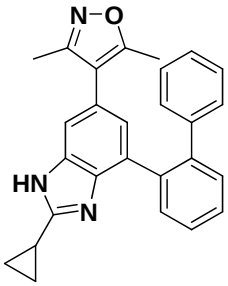


**[00247]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-4-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilborónico.

**[00248]** $C_{24}H_{20}FN_5O$. MS. 414,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J$ = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,20 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 2,42 (tt, $J$ = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56 – 1,46 (m, 2H), 1,35 (dt, $J$ = 7,5, 4,7 Hz, 2H).

**Ejemplo 21**

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



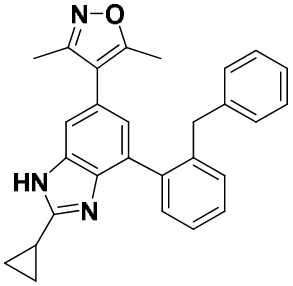
**[00249]** Se sintentizó 4-(4-(bifenil-2-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido bifenil-2-ilborónico.

**[00250]** $C_{27}H_{23}N_3O$. MS. 406,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,66 – 7,09 (m, 11H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,54 – 1,44 (m, 2H),

1,38 – 1,27 (m, 2H).

**Ejemplo 22**

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

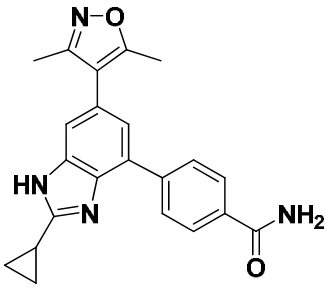


**[00251]** Se sintentizó 4-(4-(2-bencilfenil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 2-bencilfenilborónico.

**[00252]** $C_{28}H_{25}N_3O$. MS. 420,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,60 – 7,50 (m, 3H), 7,45 (td, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 3H), 6,67 – 6,60 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,53 – 1,45 (dt, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H).

**Ejemplo 23**

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



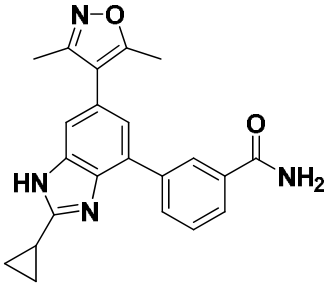
**[00253]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)benzamida de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 4-carbamoilfenil-borónico.

**[00254]** $C_{22}H_{20}N_4O_2$. MS. 373,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,1 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (tt, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 2H).

**Ejemplo 24**

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

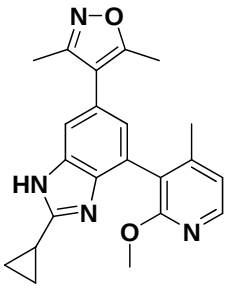



**[00255]** Se sintentizó 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)benzamida de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 3-carbamoilfenil-borónico.

**[00256]** $C_{22}H_{20}N_4O_2$. MS. 373,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,16 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 2H).

**Ejemplo 25**

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

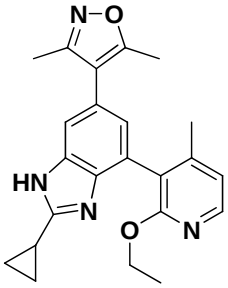


**[00257]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 2-metoxi-4-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00258]** $C_{22}H_{22}N_4O_2$. MS. 374,9 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,17 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,46 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 26**

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



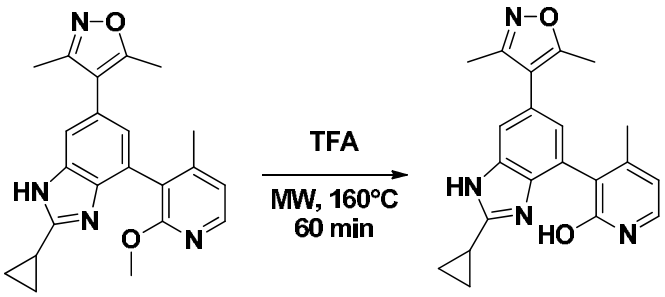
**[00259]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-4-(2-etoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 19 usando ácido 2-etoxi-4-metilpiridin-3-ilborónico.

**[00260]** $C_{23}H_{24}N_4O_2$. MS. 388,9 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,14 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, $J$ = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, $J$ = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, $J$ = 5,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19

(s, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 27**

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

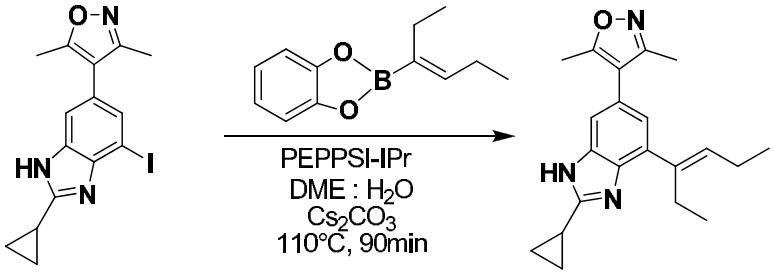



**[00261]** Una solución de 4-(2-ciclopropil-4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40,0 mg, 0,08189 mmol) en TFA (3 mL) se calentó a 160 °C durante 1 h en un reactor de microondas. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el material crudo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: agua con 0,05% de ácido trifluoroacético 5-95%, en una columna Fenomenex Luna C18) para dar 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2-ol.

**[00262]** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. MS. 361,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,37 (m, 2H).

**Ejemplo 28**

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

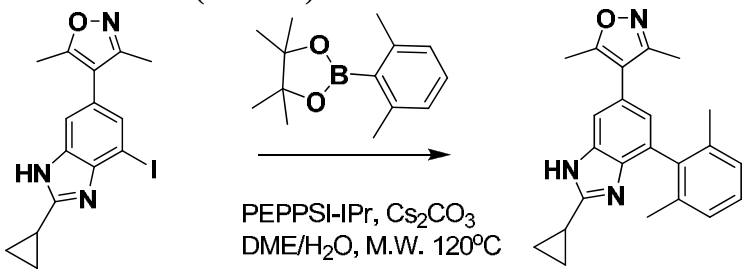



**[00263]** Una suspensión de catecoléster de ácido 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), (*Z*)-3-Hexenil-3-borónico (81 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PEPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 mL de DME : $H_2O$ (2:1) se calentó mediante microondas en un recipiente sellado a 110 °C durante 90 minutos. La reacción luego se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,5 en acetato de etilo en hexanos 60%) dio (E)-4-(2-ciclopropil-4-(hex-3-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol como un sólido blanco opaco.

**[00264]** $C_{21}H_{25}N_3O$. 336,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,66 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,47 – 2,17 (m, 9H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,20 – 1,08 (m, 7H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 29**

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

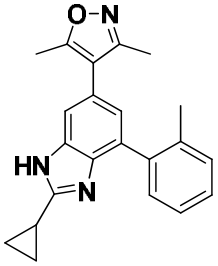


**[00265]** Se agregó pinacoléster de ácido 2,6-dimetilfenilborónico (33 mg, 0,22 mmol) a una solución de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40 mg, 0,11 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4) en 1,2-dimetoxietano y agua (2/1 mL). A la mezcla se agregó carbonato de cesio (107 mg, 0,33 mmol) y PEPPSI-IPr (8 mg, 0,011 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 120°C durante 30 minutos antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00266]** $C_{23}H_{23}N_3O$. 358,3 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,58 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 2 H), 1,38-1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 30**

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



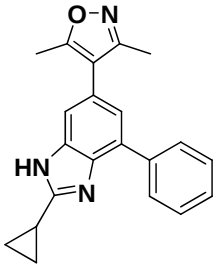

**[00267]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-o-tolil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 2-metilfenilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00268]** $C_{22}H_{21}N_3O$. 344,3 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,75 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 –

7,74 (m, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,14-1,10 (m, 2H), 0,97-0,82 (m, 2H).

**Ejemplo 31**

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

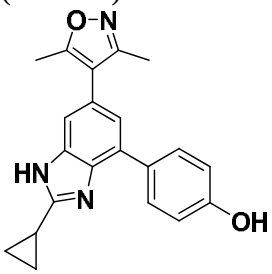


**[00269]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (40 mg, 46%) haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido fenilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00270]** $C_{21}H_{19}N_3O$. 330,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,78 (d, $J$ = 53,8 Hz, 2H), 7,54 (t, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 7,45 (d, $J$ = 9,1 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 4H), 1,25 – 1,07 (m, 4H).

**Ejemplo 32**

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



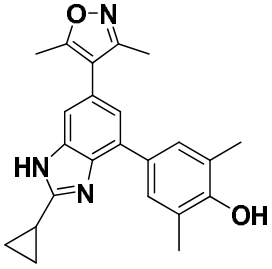
**[00271]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)fenol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con 4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00272]** $C_{21}H_{19}N_3O_2$. 346,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,47 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 1,20 – 1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 33**

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

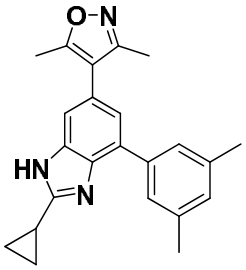



**[00273]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,6-dimetilfenol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con pinacoléster de ácido 4-hidroxi-3,5-dimetilfenilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00274]** $C_{23}H_{23}N_3O_2$. 374,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,27 – 2,21 (m, 1H), 1,17 (ddd, *J* = 7,6, 4,0, 2,5 Hz, 4H).

**Ejemplo 34**

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

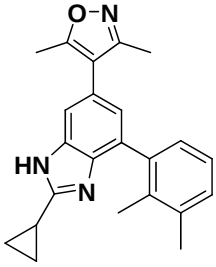


**[00275]** Se sintetizó 4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 3,5-dimetilfenilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00276]** $C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,34 (d, $J$ = 29,8 Hz, 3H), 7,11 (d, $J$ = 8,2 Hz, 2H), 2,44 (d, $J$ = 13,2 Hz, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (p, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 1,23 – 1,07 (m, 4H).

**Ejemplo 35**

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

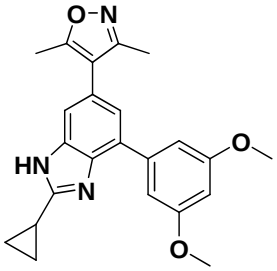


**[00277]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(2,3-dimetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido 2,3-dimetilfenilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00278]** $C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,41 (s, 1H), 7,31 – 7,08 (m, 3H), 6,94 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 4H), 1,24 – 1,04 (m, 4H).

**Ejemplo 36**

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

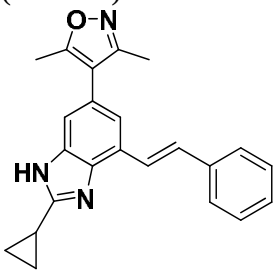


**[00279]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con 2-(3,5-dimetoxi)-fenil-4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)-dioxaborolano de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00280]** $C_{23}H_{23}N_3O_3$. 390,3 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,45 – 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, $J$ = 1,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,65 – 6,48 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,24 – 1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 37**

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



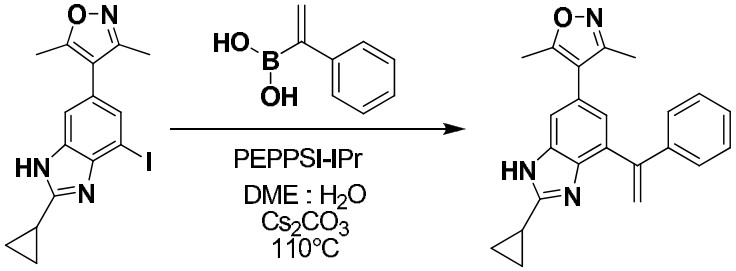
**[00281]** Se sintetizó (E)-4-(2-ciclopropil-4-styril-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con ácido trans-2-

fenilvinilborónico de manera similar a la del Ejemplo 29.

**[00282]** $C_{23}H_{21}N_3O$. 356,2 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,50 – 7,35 (m, 4H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 4H), 1,33 – 1,16 (m, 4H)

**Ejemplo 38**

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

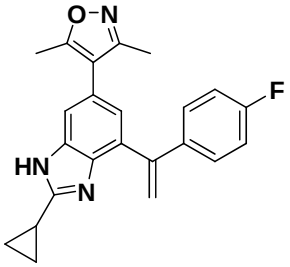



**[00283]** Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,265 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), ácido 1-fenilvinilborónico (59 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PEPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 mL de DME : $H_2O$ (2:1) se calentó mediante microondas en un recipiente sellado a 110 °C durante 90 minutos. La reacción luego se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,6 en acetato de etilo en hexanos 60%) dio 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00284]** $C_{23}H_{21}N_3O$. 356,2 (M+1). $^1H$ RMN ($CDCl_3$) d 7,48 (s, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,59 (br, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (br, 1H), 1,14–1,03 (m, 4H).

**Ejemplo 39**

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

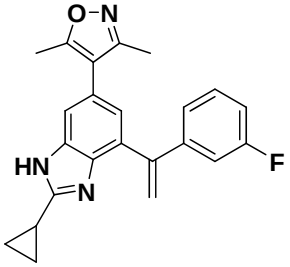


**[00285]** Se sintetizó 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con pinacoléster de ácido 1-(4-fluorofenil)vinilborónico de manera similar a la del Ejemplo 38.

**[00286]** $C_{23}H_{20}FN_3O$. 374,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,61 – 7,24 (m, 3H), 7,09 (t, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 5,93 (d, $J$ = 0,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 – 2,10 (m, 4H), 1,27 – 1,07 (m, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-$d_4$) d -116,27 .

**Ejemplo 40**

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



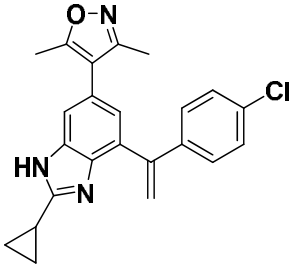
**[00287]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con

pinacoléster de ácido 1-(3-fluorofenil)vinilborónico de manera similar a la del Ejemplo 38.

**[00288]** $C_{23}H_{20}FN_3O$. 374,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,46 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,01 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26 – 2,12 (m, 4H), 1,19 – 1,09 (m, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-$d_4$) d -116,09 .

**Ejemplo 41**

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

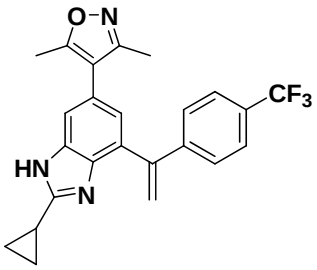



**[00289]** Se sintetizó 4-(4-(1-(4-Clorofenil)vinil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con pinacoléster de ácido 1-(4-clorofenil)vinilborónico de manera similar a la del Ejemplo 38.

**[00290]** $C_{23}H_{20}ClN_3O$. 390,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,44 – 7,32 (m, 5H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 – 2,13 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H).

**Ejemplo 42**

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

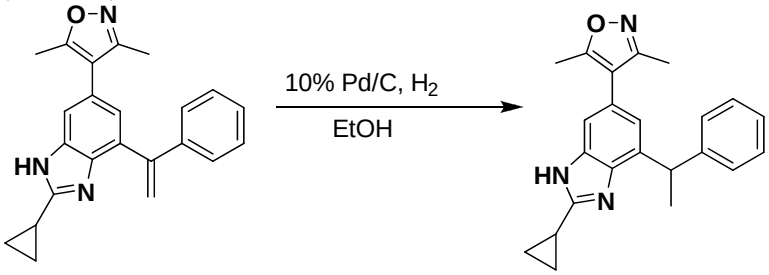


Se sintetizó 4-(2-Ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 8, Paso 4) con pinacoléster de ácido 1-(4-trifluorometilfenil)-vinilborónico de manera similar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

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

**Ejemplo 43**

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



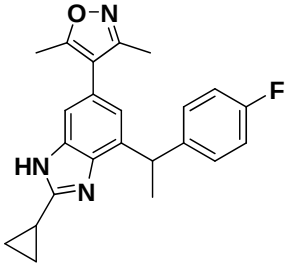

Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50 mg, 0,141 mmol) (Ejemplo 38) y paladio sobre carbono 10% (10 mg) en 5 mL de etanol se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción luego se filtró y los solventes se evaporaron.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

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

**[00291]** $C_{23}H_{23}N_3O$. 358,2 (M+1). $^1$H RMN ($CDCl_3$) d 7,4-7,2 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 4,41 (br, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,85 (br, 1H), 1,74 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,24 (br, 1H), 1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 44**

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

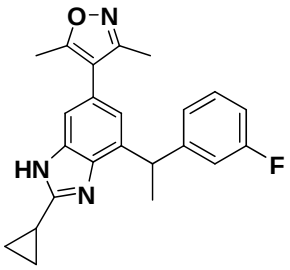



**[00292]** Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol reduciendo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 39) de manera similar a la del Ejemplo 43.

**[00293]** $C_{23}H_{22}FN_3O$. 376,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,45 – 7,25 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (t, $J$ = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (d, $J$ = 3,2 Hz, 4H), 1,70 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,20 – 1,06 (m, 3H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-$d_4$) d -119,6 .

**Ejemplo 45**

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

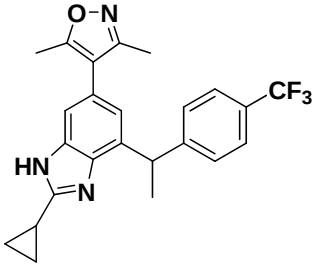


**[00294]** Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol reduciendo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(3-fluorofenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 40) de manera similar a la del Ejemplo 43.

**[00295]** $C_{23}H_{22}FN_3O$. 376,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,93 (dt, *J* = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 4H), 1,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-$d_4$) d -116,1 .

**Ejemplo 46**

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



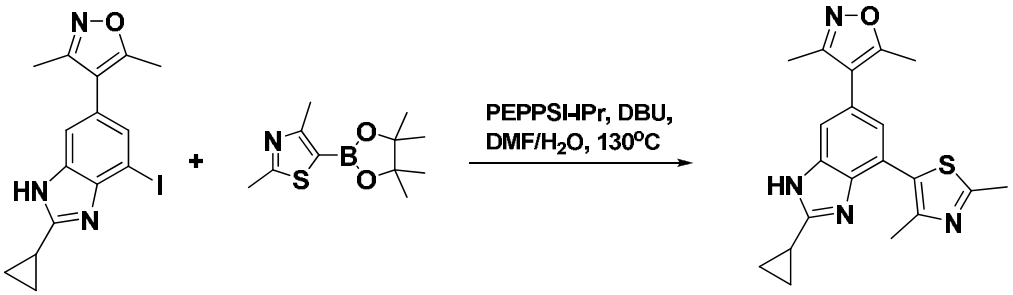
**[00296]** Se obtuvo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol reduciendo 4-(2-ciclopropil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (Ejemplo 42) de manera similar a la del Ejemplo 43.

**[00297]** $C_{24}H_{22}F_3N_3O$. 426,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,60 – 7,47 (m, 4H), 7,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,32 (s,

3H), 2,24 – 2,13 (m, 4H), 1,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 – 1,11 (m, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-$d_4$) d -64,6 .

**Ejemplo 47**

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



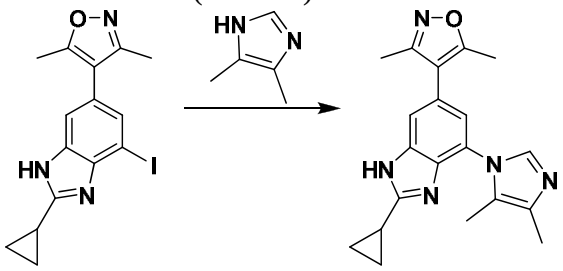

**[00298]** A una mezcla de 2-ciclopropil-4-iodo-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencimidazol (30 mg, 0,079 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol (38 mg, 0,158 mmol) y DBU (75 µL, 0,50 mmol) bajo nitrógeno se agregó DMF (1,6 mL) y agua (0,8 mL), seguidos por catalizador de Pd PEPPSI-IPr (6 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se tapó, se calentó a 130 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces, y la fase orgánica combinada se lavó con $K_2CO_3$ acuoso 1M, salmuera, se secó, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA para dar 4-(2-ciclopropil-4-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00299]** $C_{20}H_{20}N_4OS$. 365,1 (M+1). $^1$H RMN (DMSO-d6) d 7,59 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 2,73 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,27 (m, 4H).

**Ejemplo 48**

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

dimetilisoxazol (1020-48)



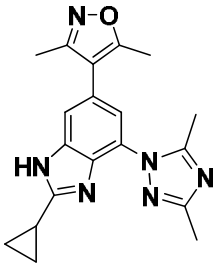
**[00300]** Una suspensión de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (35 mg, 0,13 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), 4,5-dimetilimidazol (50 mg), $Cu_2O$ (1 mg, 0,007 mmol), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (3 mg, 0,012 mmol), carbonato de cesio (41 mg, 0,126 mmol), y PEG-3350 (20 mg) en butironitrilo (1 mL) se calentó a 120 °C durante 72 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(2-ciclopropil-4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00301]** $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,1 (M+1). $^1$H RMN (DMSO) d 9,34 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,04 (m, 2H).

**[00302]** Los compuestos (1020-49), (1020-50), (1020-51), (1020-52), (1020-53), (1020-54), (1020-55) y (1020-56) se prepararon de manera similar al Ejemplo 48 utilizando el heterociclo disponible comercialmente apropiado en lugar de 4,5-dimetilimidazol:

**Ejemplo 49**

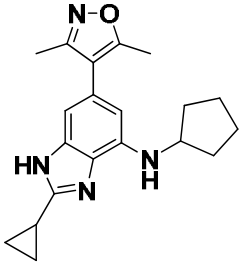
4-(2-Ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-49)



**[00303]** $C_{19}H_{20}N_6O$. 349,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (m, 4H).

**Ejemplo 50**

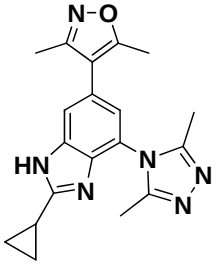
*N*-Ciclopentil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (1020-50)



**[00304]** $C_{20}H_{24}N_4O$. 337,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 6,76 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,75 (br, 1H), 3,95 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,8-1,2 (m, 12H).

**Ejemplo 51**

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

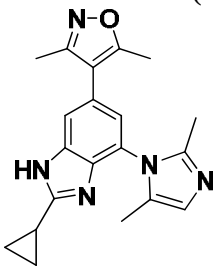


**[00305]** $C_{19}H_{20}N_6O$. 349,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 10,19 (s, 1H), 7,41

(s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (m, 4H).

**Ejemplo 52**

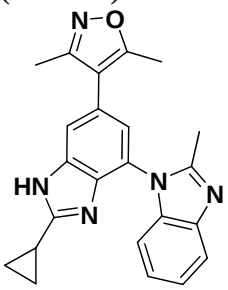
4-(2-Ciclopropil-4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-52)



**[00306]** $C_{20}H_{21}N_5O$. 348,1 (M+1). $^1$H RMN (DMSO) d 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,2-1,0 (m, 4H).

**Ejemplo 53**

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

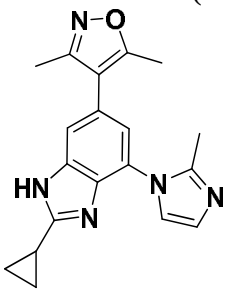


**[00307]** $C_{23}H_{21}N_5O$. 384,1 (M+1). $^1$H RMN (DMSO) d 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

**Ejemplo 54**

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

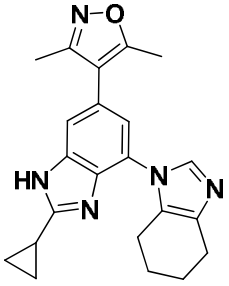
dimetilisoxazol (1020-54)



**[00308]** $C_{19}H_{19}N_5O$. 334,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 7,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 55**

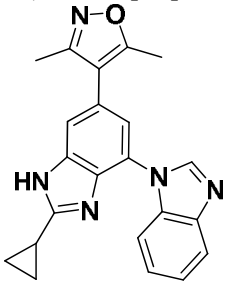
4-(2'-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-55)



**[00309]** $C_{22}H_{23}N_5O$. 374,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 9,38 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 4H).

**Ejemplo 56**

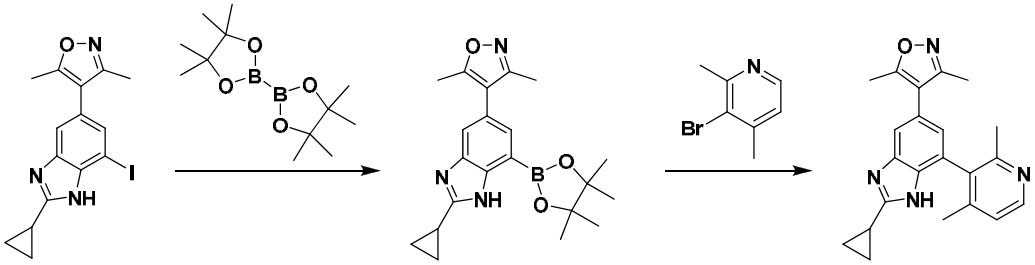
4-(2'-Ciclopropil-1'H-1,4'-bibenzo[d]imidazol-6'-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-56)



**[00310]** $C_{22}H_{19}N_5O$. 370,1 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 9,09 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,6-7,4 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 4H).

**Ejemplo 57**

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




**[00311]** En un vial para proceso Smith de 10 mL equipado con una barra de agitación se agregó 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (758 mg, 2 mmol), (Ejemplo 8, Paso 4) bis(pinacolato)diboro (2,54 g, 10 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio(II) (146 mg, 0,2 mmol), y acetato de potasio (1,96 g, 20 mmol). Luego se agregó 1,4-dioxano, y el recipiente de reacción se tapó con un septum de goma, y se evacuó y se llenó nuevamente con $N_2$ tres veces. La mezcla de reacción luego se calentó durante 18 horas a 100 °C, y luego durante 6 horas a 110 °C. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se filtró, se lavó con agua (100 mL) seguida por salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Esta mezcla luego se concentró hasta secar para dar 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo. $C_{15}H_{17}BN_3O_3$. 298,1 ((M-Pinacol)+1).

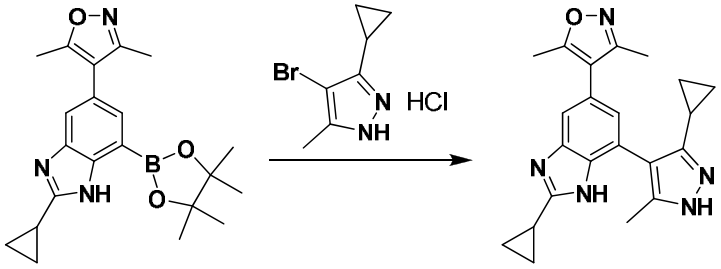
**[00312]** Se agregó 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo (280 mg

de mezcla cruda, ~0,2 mmol) del paso previo en un vial para proceso Smith de 0,5 a 2 mL equipado con una barra de agitación. En el recipiente de reacción se agregó 3-bromo-2,4-dimetilpiridina (112 mg, 0,6 mmol), carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (13,6 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 45 minutos a 135 °C, luego la fase orgánica se retiró por medio de una jeringa, se filtró, y se inyectó directamente para someterse a cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(2,4-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (34 mg) como una sal de TFA.

**[00313]** $C_{22}H_{22}N_4O$. 359,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H).

**Ejemplo 58**

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



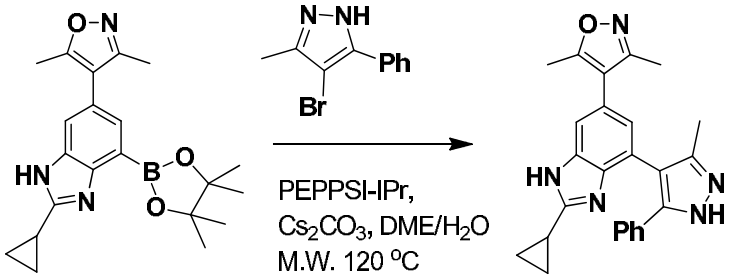

**[00314]** Se agregó 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo (729 mg de mezcla cruda, ~0,5 mmol) (Ejemplo 57) en un vial para proceso Smith de 2 a 5

mL equipado con una barra de agitación. En el recipiente de reacción se agregó clorhidrato de 4-bromo-3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol (355,5 mg, 1,5 mmol), carbonato de potasio (690 mg, 5 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (34 mg, 0,05 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 135 °C, luego la fase orgánica se retiró por medio de una jeringa, se filtró, y se inyectó directamente para someterse a cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol como una sal de TFA.

**[00315]** $C_{22}H_{23}N_5O$. 374,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 2H), 1,02 – 0,73 (m, 4H).

**Ejemplo 59**

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



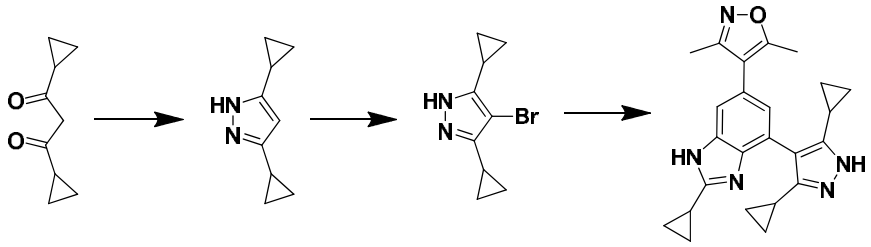

**[00316]** Se agregó 4-(2-ciclopropil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo (74 mg ,0,05 mmol) (Ejemplo 57) y 4-bromo-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (36 mg, 0,15 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 mL) y agua (1 mL). A

la mezcla precedente se agregó PEPPSI-IPr (4 mg, 0,005 mmol) y $Cs_2CO_3$ (72 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00317]** $C_{25}H_{23}N_5O$. 410,3 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,61 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,26 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,51-1,48 (m, 2H), 3,34 (s, 2H).

**Ejemplo 60**

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




Paso 1

**[00318]** Se agitó 1,3-diciclopropilpropan-1,3-diona (1,1g, 7,23 mmol) a 0 °C en EtOH (25 mL) y se agregó hidrazina (0,232g, 7,23 mmol) lentamente. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminaron los materiales volátiles, el residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (hexanos acetato de etilo 0-100%) dio 3,5-diciclopropil-1H-pirazol.

Paso 2

**[00319]** Se disolvió 3,5-diciclopropil-1H-pirazol (1,0g, 6,79 mmol) en áci-

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

Paso 3

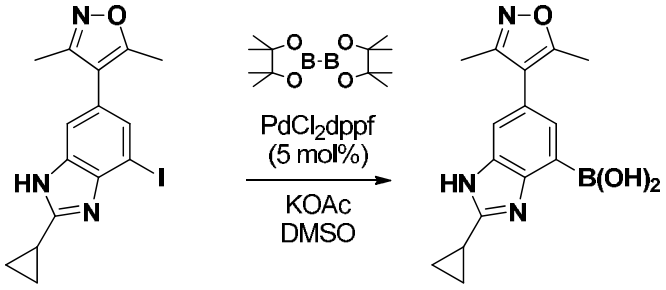
**[00320]** Se hizo reaccionar 4-bromo-3,5-diciclopropil-1H-pirazol bajo condiciones de Suzuki estándar con 4-(2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol (véase el Ejemplo 59) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00321]** $C_{24}H_{25}N_5O$. 400,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, dmso) d 7,61 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 8H), 0,74 (m, 6H).

**Ejemplo 61**

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

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

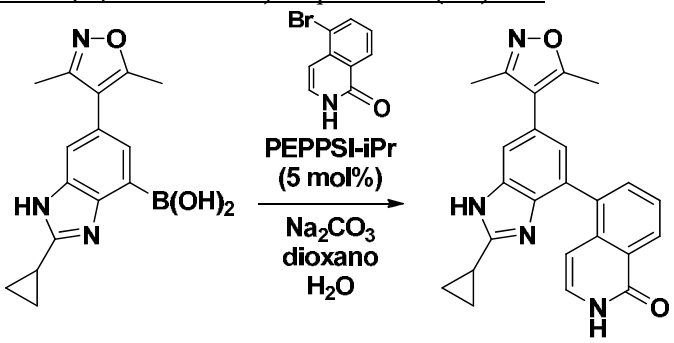



**[00322]** Se trató 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (300,0 mg, 0,791 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4) con

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (301,3 mg, 1,1865 mmol, 1,5 equiv.), KOAc (232,9 mg, 2,373 mmol, 3,0 equiv.) en presencia de $PdCl_2$dppf (28,9 mg, 0,03955 mmol, 0,05 equiv) en DMSO (5 mL) a 170 °C durante 30 min. en un baño de aceite. A la mezcla de reacción se agregó agua (30 mL) y EtOAc (70 mL). La totalidad se filtró a través de Celite (3 g) y luego la fase orgánica se separó del material filtrado. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: agua con 0,05% de ácido trifluoroacético 5-95%, en una columna Fenomenex Luna C18) para dar ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico.

**[00323]** $C_{15}H_{16}BN_3O_3$: MS. m/z 297,9 (M+1).

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



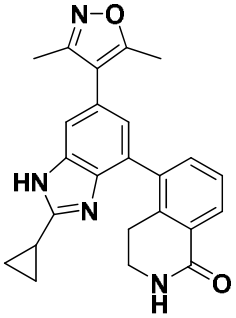

**[00324]** Se trató ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico (47,1 mg, 0,1585 mmol) con 5-bromoquinolin-2(1H)-ona (106,5 mg, 0,4755 mmol, 3,0 equiv.), $Na_2CO_3$ 2M (aq) (1 mL) en presencia de PEPPSI-IPr (5,3 mg, 0,007925 mmol, 0,05 equiv) en 1,4-dioxano (3 mL) a 150°C durante 10 min en un reactor de microondas. A la mezcla de reacción se agregó agua (30 mL) y EtOAc (70 mL). La totalidad se filtró a través de

Celite (3 g) y luego la fase orgánica se separó del material filtrado. La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: agua con 0,05% de ácido trifluoroacético 5-95%, en una columna Fenomenex Luna C18) y cromatografía sobre gel de sílice (MeOH:$CH_2Cl_2$ = 3:97~10:90) para dar 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

**[00325]** $C_{24}H_{20}N_4O_2$. MS. m/z 396,9 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,3, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,17 – 1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 62**

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



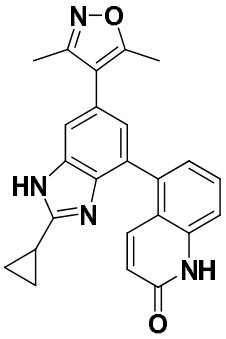

**[00326]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

**[00327]** $C_{24}H_{22}N_4O_2$. MS. 399,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,07 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,41 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,96 – 2,64 (m,

2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 – 2,07 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,20 – 1,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

**Ejemplo 63**

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

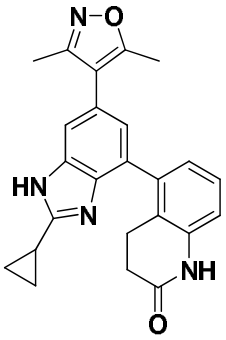



**[00328]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)quinolin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromoquinolin-2(1H)-ona.

**[00329]** $C_{24}H_{20}N_4O_2$. MS. 397,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

**Ejemplo 64**

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

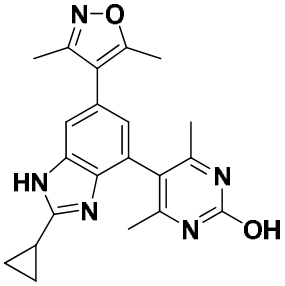


**[00330]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.

**[00331]** $C_{24}H_{22}N_4O_2$. MS. 399,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,41 (br s, 1H), 7,29 (br t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 2,91 – 2,60 (m, 2H), 2,55 – 2,45 (br m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,12 (d, $J$ = 7,4 Hz, 4H).

**Ejemplo 65**

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



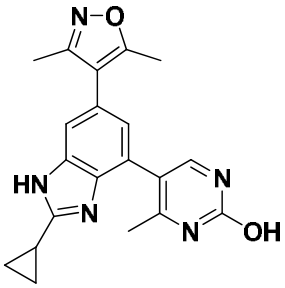
**[00332]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-ol de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-ol.

**[00333]** $C_{21}H_{21}N_5O_2$. MS. 376,1 (M+1). $^1$H RMN ($CD_3CN$) d 7,81 (d, $J$ = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (d, $J$ = 1,4 Hz, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s,

3H), 2,15 - 2,05 (m, 6H), 1,57 - 1,52 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

**Ejemplo 66**

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

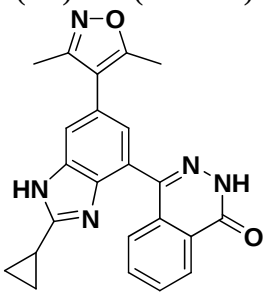



**[00334]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpirimidin-2-ol de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ol.

**[00335]** $C_{20}H_{19}N_5O_2$. MS. 362,1 (M+1). $^1$H RMN ($CD_3CN$) d 8,29 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,49 (quin, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 4H).

**Ejemplo 67**

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

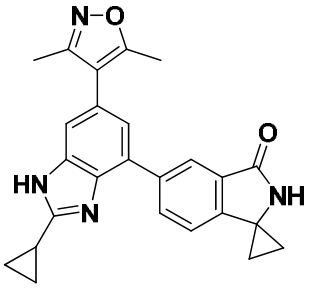



**[00336]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromoftalazin-1(2H)-ona.

**[00337]** $C_{23}H_{19}N_5O_2$. MS. 398,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,51 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 2H), 7,92 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, 1,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 68**

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



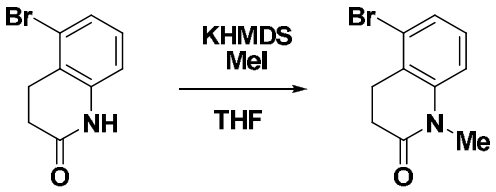

**[00338]** Se sintentizó 5'-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)espiro[ciclopropan-1,1'-isoindolin]-3'-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando trifluorometansulfonato de 3'-oxoespiro[ciclopropan-1,1'-isoindolin]-5'-ilo.

**[00339]** $C_{25}H_{22}N_4O_2$. MS. 411,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,05 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 2,16 (s, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,47 (m, 2H), 1,11 – 1,02 (m, 4H).

**Ejemplo 69**

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

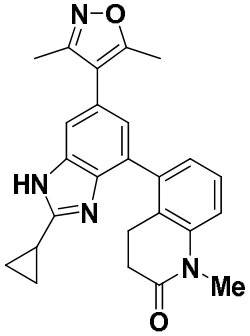
Paso 1




**[00340]** Se trató 5-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (300,0 mg, 1,327 mmol) con KHMDS (1,33 mL, 1,327 mmol, 1,0 equiv., solución en THF 1M) en THF (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se agregó una solución de MeI (367,7 mg, 2,654 mmol, 2,0 equiv.) en THF (1 mL) a la misma temperatura. y luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. A la mezcla de reacción se agregó agua (30 mL). La totalidad se extrajo con $CH_2Cl_2$ (30 mL x 3). La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar a producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH:$CH_2Cl_2$ = 0:100 ~ 1:99) para dar 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona.

**[00341]** $C_{10}H_{10}BrNO$: MS. m/z 240,0 (M-1), 242,0 (M+1).

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

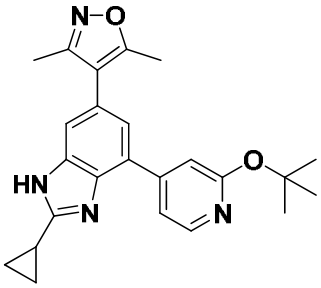



**[00342]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-2-*tert*-butoxipiridina.

**[00343]** $C_{25}H_{24}N_4O_2$. MS. m/z 413,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,55 (br t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,42 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 70**

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

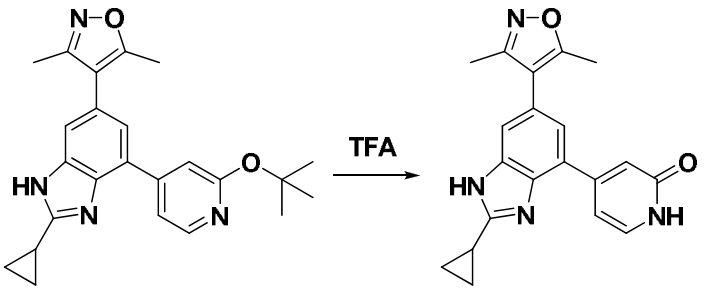



**[00344]** Se sintentizó 4-(4-(2-tert-butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-2-*tert*-butoxipiridina.

**[00345]** $C_{24}H_{26}N_4O_2$. MS. 403,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,21 (br s, 1H), 7,50 – 7,30 (br m, 2H), 7,30 – 7,10 (br m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (quin, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

**Ejemplo 71**

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



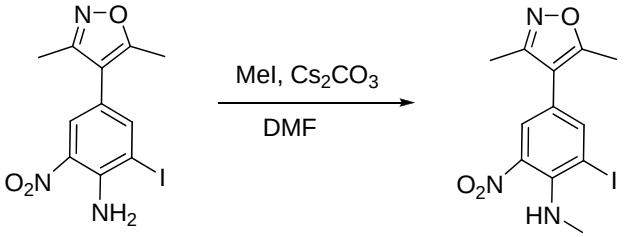

**[00346]** Se disolvió 4-(4-(2-*tert*-butoxipiridin-4-il)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (10,1 mg, 0,0251 mmol) en TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piridin-2-ol.

**[00347]** $C_{20}H_{18}N_4O_2$. MS. m/z 347,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 0H), 7,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 1H).

**Ejemplo 72**

*N*-(4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamida (1020-72)

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

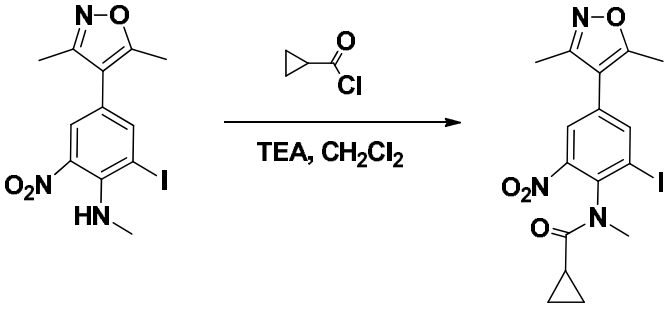



**[00348]** En un recipiente que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitroanilina (1000 mg, 2,78 mmol, 1 equiv) (véase el Ejemplo 8, Paso 2) se agregó DMF (15 mL, 0,2 M) antes de agregar carbonato de cesio (1,4 gm, 4,17 mmol, 1,5 equiv.) y idometano (260 µL, 4,17 mmol, 1,5 equiv). Después de una

hora, la reacción se detuvo con agua y la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-N-metil-6-nitroanilina.

**[00349]** LCMS (m/z +1) 373,85. $^{1}$H RMN (400 MHz, cdcl3) d 7,81 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 (d, J = 16,8 Hz, 3 H), 2,26 (d, J = 14,2 Hz, 3H).

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

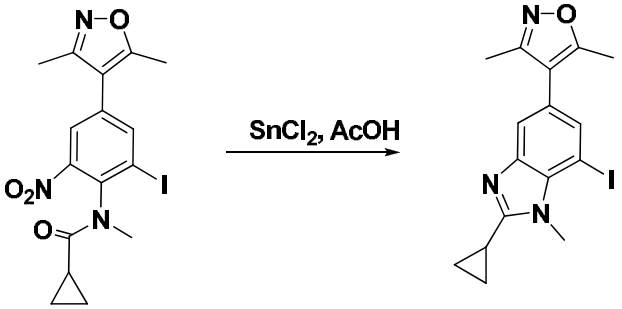



**[00350]** En un recipiente que contenía 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-N-metil-6-nitroanilina (300 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.) se agregó dicloruro de metileno (8 ml, 0,1M) y TEA (335 µL, 2,42 mmol, 3 equiv.). A 0 °C, se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (110 µL, 1,21mmol, 1,5 equiv). Después de una hora, la reacción se completó. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamida.

**[00351]** LCMS (m/z +1) 442,06

Paso 3: Preparación de 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-

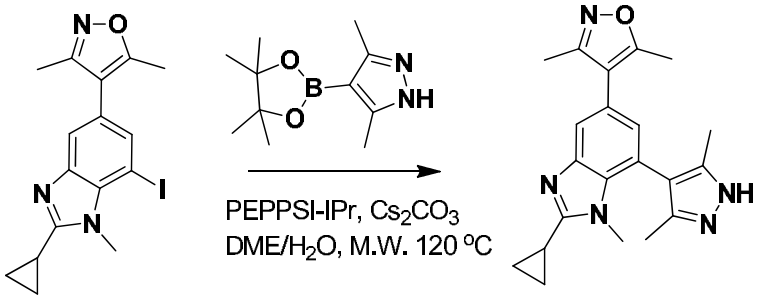
il)-3,5-dimetilisoxazol




**[00352]** En un vial para microondas que contenía N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-iodo-6-nitrofenil)-N-metilciclopropancarboxamida (110 mg, 0,23 mmol, 1 equiv) se agregó AcOH (5mL, 0,25M) y cloruro de estaño (II) (86 mg, 0,45 mmol, 2 equiv). La reacción se calentó durante 90 min a 120 °C. La reacción luego se agitó en solución de NaOH 2N durante 20 minutos antes de particionarse entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

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

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



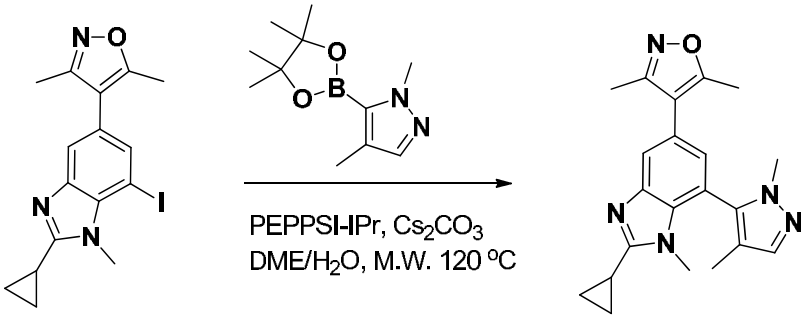

**[00353]** En un vial para microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (4 mg, 0,01 mmol, 1 equiv.)

se agregó 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6 mg, 0,025 mmol, 2,5 equiv.), $Cs_2CO_3$ (13 mg, 0,04 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (0,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (20 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C. Luego de 1 hr, la reacción se completó. La reacción se concentró al vacío y luego se llevó a cabó la purificación por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00354]** LCMS (m/z +1) 362,22. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,44 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H).

**Ejemplo 73**

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



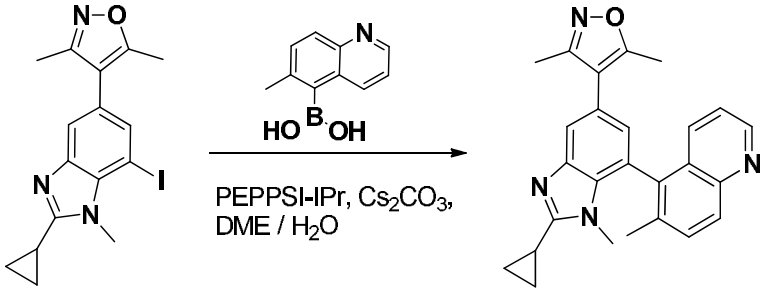

**[00355]** En un vial para microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) se agregó 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (31 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), $Cs_2CO_3$ (72 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (4 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C. Luego de 1 hr, la reacción se completó. La reacción se concentró al vacío y luego se llevó a cabó la

purificación por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00356]** LCMS (m/z +1) 362,24. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,20 – 1,04 (m, 4H).

**Ejemplo 74**

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




**[00357]** En un vial para microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (22 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) se agregó ácido 3,5- 6-metilquinolin-5-ilborónico (26 mg, 0,14 mmol, 2,5 equiv.), $Cs_2CO_3$ (72 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (4 mg, 0,006 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (4 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 120 °C. Luego de 1 hr, la reacción se completó. La reacción se concentró al vacío y luego se llevó a cabó la purificación por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

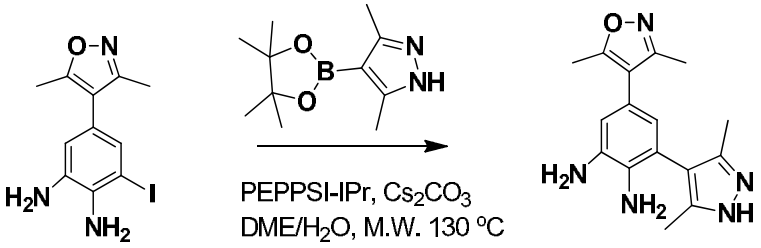
**[00358]** LCMS (m/z +1) 409,52. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,73 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,5

Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 9,3 Hz, 6H), 1,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,07 – 0,93 (m, 4H).

**Ejemplo 75**

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

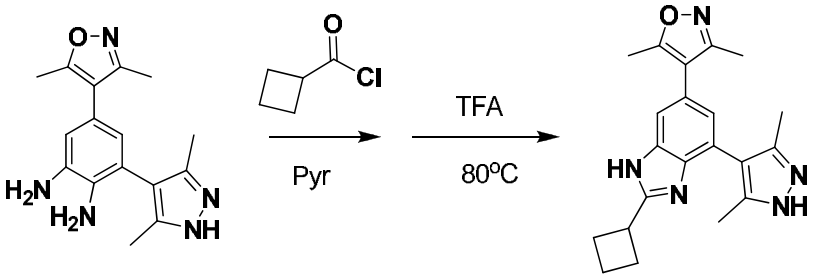
Paso 1: Preparación de 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina




**[00359]** Se agregó pinacoléster de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico (1,35g, 6,08 mmol) a una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (500 mg, 1,52 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (8/4 mL). A la mezcla se agregó carbonato de cesio (2,5g, 7,6 mmmol) y PEPPSI-IPr (103 mg, 0,15 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 130 °C durante 60 minutos antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina.

**[00360]** $C_{16}H_{19}N_5O$. 298,4 (M+1).

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



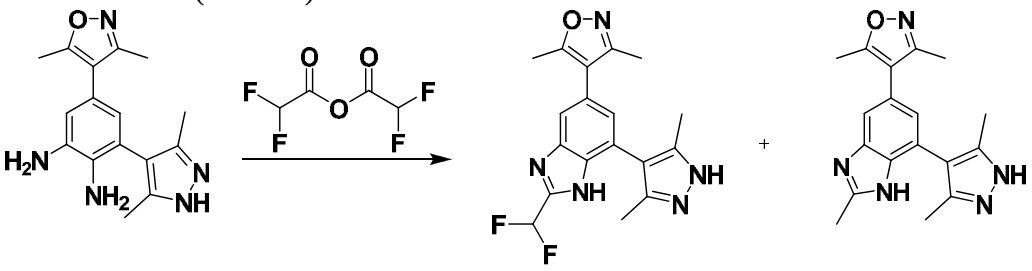

**[00361]** Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (50 mg, 0,17 mmol) en piridina (1 mL). A la solución se agregó cloruro de ciclobutilcarbonilo (20 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h antes de evaporar el solvente bajo vacío y se agregó TFA (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-ciclobutil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00362]** $C_{21}H_{23}N_5O$. 362,3 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,77 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33(s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H).

**Ejemplos 76 y 77**

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

4-(7-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-77)




**[00363]** En un balón bajo agitación se agregó 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-

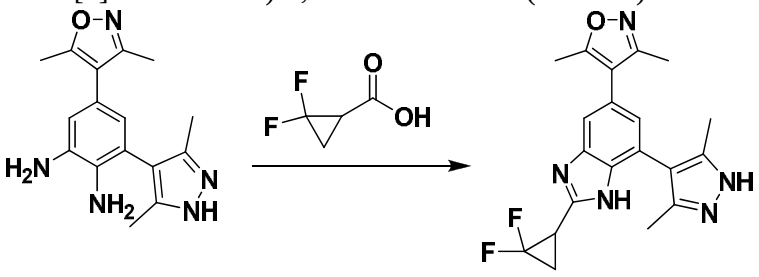
il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (52,5 mg, 0,18 mmol) (véase el Ejemplo 75, Paso 1) y cloruro de metileno (1 mL). A esta solución se agregó anhídrido difluoroacético (25 µL, 0,198 mmol). Esta solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar 5 mL de TFA. La solución resultante se sometió a reflujo durante 18 horas, luego se concentró al vacío. El residuo luego se recogió en metanol, y se inyectó en cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA) para dar dos productos:

**[00364]** 4-(2-(Difluorometil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol: $C_{18}H_{17}F_2N_5O$. 358,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 53,4, 0,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38 – 2,35 (m, 6H), 2,32 (s, 3H).

**[00365]** 4-(7-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol: $C_{18}H_{19}N_5O$. 322,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,72 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

**Ejemplo 78**

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



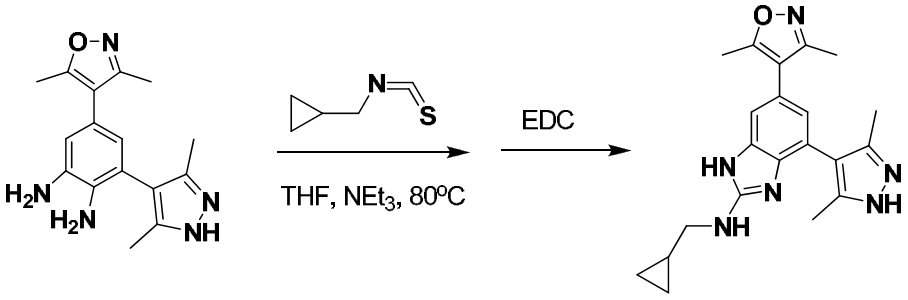

**[00366]** A una solución agitada de 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (52,5 mg, 0,18 mmol) (véase el Ejemplo

75, Paso 1) en DMF (1 mL) se agregó ácido 2,2-difluorociclopropancarboxílico (24,2 mg, 0,198 mmol), DIPEA (157 µL, 0,9 mmol), y HATU (150 mg, 0,396 mmol). Esta solución se dejó agitar durante 1 hr a temperatura ambiente, luego se agregaron 2 mL de TFA y la solución se calentó a 80 °C durante 18 horas. La solución resultante se concentró al vacío, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa (columna Fenomenex Gemini C18, gradiente de acetonitrilo en agua 5% a 50% con 0,1% de TFA) para dar 4-(2-(2,2-difluorociclopropil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00367]** $C_{20}H_{19}F_2N_5O$. 384,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,66 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

**Ejemplo 79**

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



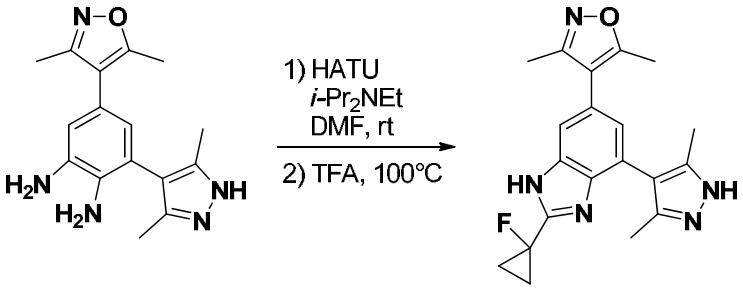

**[00368]** Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (20 mg, 0,07 mmol) (Ejemplo 75, Paso 1) en THF (1 mL). A la solución se agregó isotiocianato de ciclopropilmetilo (9 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (93 uL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3h antes de agregar clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (30 mg, 0,16

mmol) y se calentó a 80°C durante 4h. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar N-(ciclopropilmetil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.

**[00369]** $C_{21}H_{24}N_6O$. 377,3 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,04 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,09(s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,91 (s, 3H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,30-0,27 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 2H).

**Ejemplo 80**

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

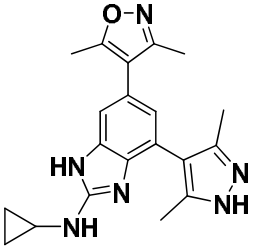



**[00370]** Se trató 3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (20,0 mg, 0,0673 mmol) (véase el Ejemplo 75, Paso 1) con ácido 1-fluorociclopropancarboxílico (7,0 mg, 0,0673 mmol, 1,0 equiv.), HATU (30,7 mg, 0,0808 mmol, 1,2 equiv) y *i*-$Pr_2$NEt (0,3 mL) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se agregó TFA (3 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 15 min. Luego de la eliminación del TFA bajo presión reducida, la mezcla de reacción se detuvo con salmuera (30 mL). La totalidad se extrajo con AcOEt (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:MeOH = 100:0 a 90:10).

**[00371]** $C_{20}H_{21}FN_5O$. 366,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H).

**Ejemplo 81**

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

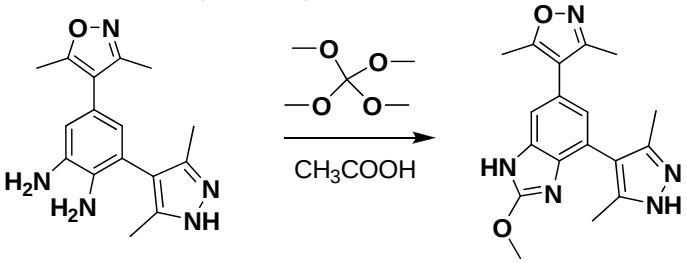


**[00372]** Se preparó *N*-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina de manera similar al Ejemplo 79, utilizando isotiocianatociclopropano en lugar de isotiocianato de ciclopropil-metilo.

**[00373]** $C_{20}H_{22}N_6O$. 363,1 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H).

**Ejemplo 82**

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



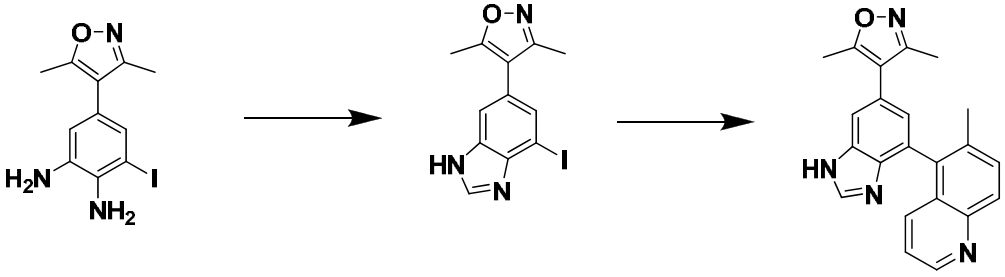

**[00374]** Se disolvió 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-

4-il)bencen-1,2-diamina (60 mg, 0,2 mmol) en ácido acético (2 mL). A la solución se agregó ortocarbonato de tetrametilo (55 mg, 0,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h antes de evaporar el solvente bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (8 mg, 12%).

**[00375]** $C_{18}H_{19}N_5O_2$. 338,3 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,08 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

**Ejemplo 83**

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




Paso 1

**[00376]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (1,39g) en ácido fórmico y se calentó a reflujo durante 15 min. Se eliminaron los materiales volátiles, el residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (hexanos acetato de etilo 0-100%) dio 4-(4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

Paso 2

**[00377]** Se hizo reaccionar 4-(4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-

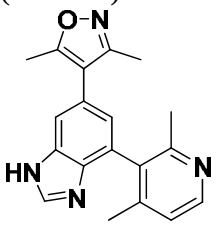
dimetilisoxazol (0,1g, 0,3 mmol) con ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (0,275g, 1,47 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (0,02g, 0,03 mmol) y $Cs_2CO_3$ (0,3g, 0,9 mmol) en dioxano/ agua (4/ 2 ml, desgasificada con argón) a 130°C durante 30 min en un reactor de microondas. La fase acuosa se descartó, se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa (5-100%, $H_2O$-MeCN, 0,1% HCl) para dar 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

**[00378]** $C_{22}H_{18}N_4O$. 355,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, dmso) d 9,41 (s, 1H), 9,07 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (d, J = 3,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 84**

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

(1020-84)



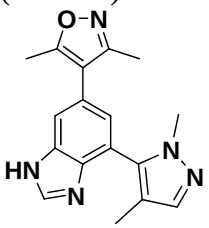

**[00379]** El compuesto (1020-84) se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2, usando ácido (2,4-dimetilpiridin-3-il)borónico.

**[00380]** $C_{19}H_{18}N_4O$. 319,2,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, dmso) d 9,43 (s, 1H), 9,09 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (d, J = 3,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 85**

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

(1020-85)

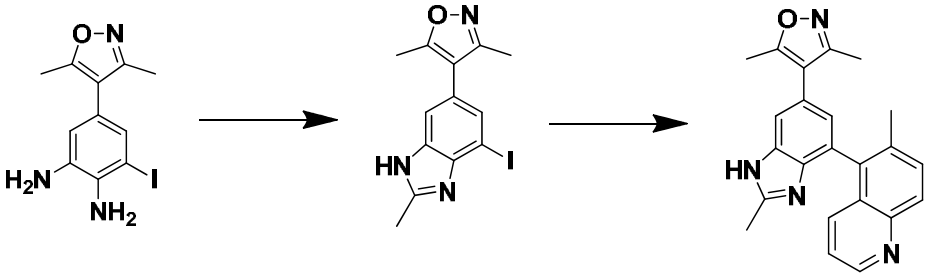


**[00381]** El compuesto (1020-85) se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2, usando pinacoléster de ácido (1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)borónico.

**[00382]** $C_{17}H_{17}N_5O$. 308,1 (M+1) 1H RMN (400 MHz, dmso) d 9,09 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

**Ejemplo 86**

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



Paso 1

**[00383]** Se preparó 4-(4-iodo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1,43g, >95%) usando ácido acético en El Ejemplo 83, Paso 1, y sometiendo a reflujo durante 12 h.

Paso 2

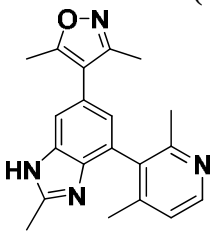
**[00384]** El producto del Paso 1 se usó en el mismo procedimiento que el del Ejemplo 83, Paso 2 para dar 3,5-dimetil-4-(2-metil-4-(6-metilquinolin-5-il)-

1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

**[00385]** $C_{23}H_{20}N_4O$. 368,8. (M+1) 1H RMN (400 MHz, cd3cn) d 9,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

**Ejemplo 87**

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

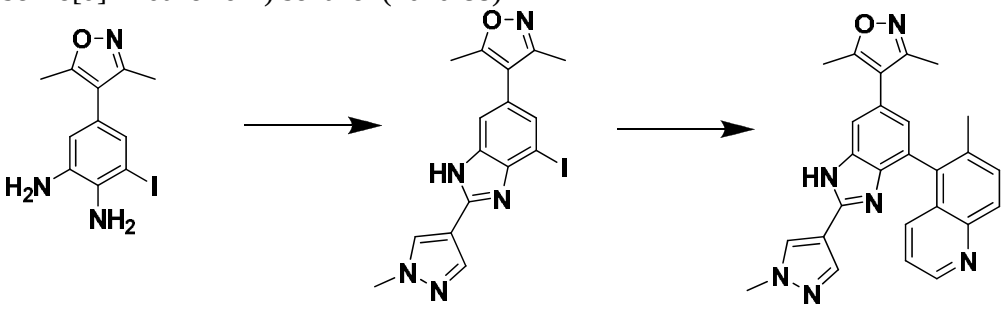


**[00386]** El compuesto (1020-87) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 86, Paso 1, para preparar el compuesto intermediario y usando ese compuesto de manera similar a la del Ejemplo 84 para preparar el producto final.

**[00387]** $C_{20}H_{20}N_4O$. 332,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, cd3cn) d 9,10 (s, 1H), 8,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

**Ejemplo 88**

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



Paso 1

**[00388]** Se disolvió 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (0,1g, 0,336 mmol) en ácido acético (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente con cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,048g, 0,336 mmol) durante 24 h. Se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa (5-100%, $H_2O$-MeCN, 0,1% HCl) para dar 4-(4-iodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

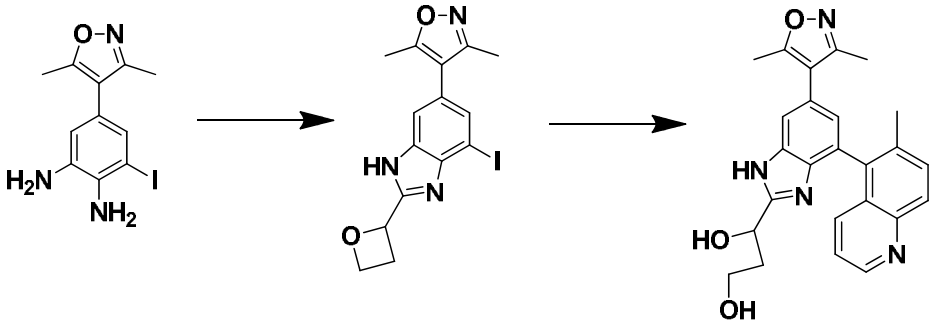
Paso 2

**[00389]** El compuesto (1020-88) se preparó usando el producto del Paso 1 y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico de manera similar a la del Ejemplo 83, Paso 2.

**[00390]** $C_{26}H_{22}N_6O$. 435,21 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 8,94 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,47 (s, 17H), 2,47 (s, J = 12,2 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

**Ejemplo 89**

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




Paso 1

**[00391]** Se disolvió ácido 2-oxetancarboxílico (0,77g, 2,36 mmol) y CDI

(0,858g, 3,45 mmol) en MeCN (4 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (0,77g, 2,36 mmol) en MeCN (4 ml) a la solución, se agitó durante 4 días a temperatura ambiente y 1 día a 70 °C. Se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa ( $H_2O$-MeCN HCl 0,1% 5-100%) para dar 4-(4-iodo-2-(oxetan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

Paso 2

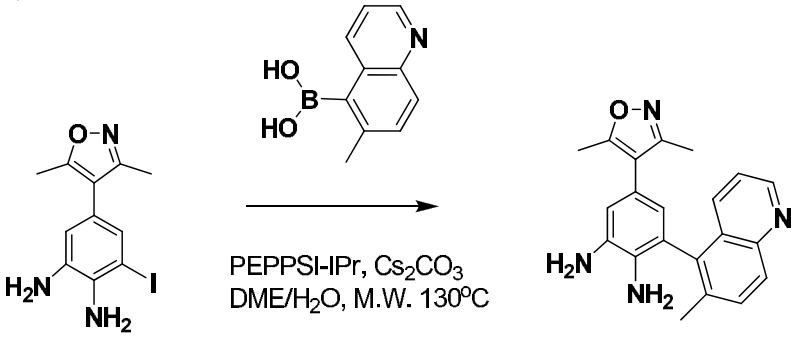
**[00392]** Se usó el método descrito en el Ejemplo 83, Paso 2, usando el producto del Paso 1 y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico para dar el compuesto (1020-89).

**[00393]** $C_{25}H_{24}N_4O_3$. 429,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, dmso) d 9,09 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,48 – 2,45 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 – 2,25 (m, 3H), 2,23 (s, 3H).

**Ejemplo 90**

5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)bencen-1,2-diamina (1020-90)

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

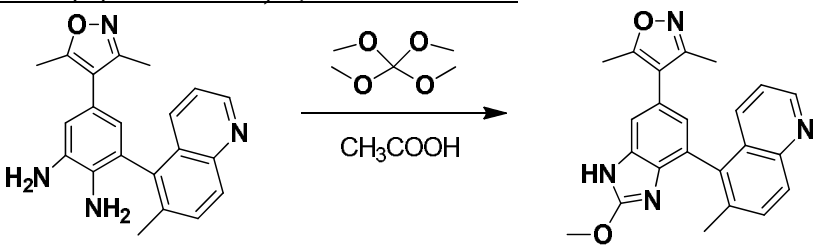



**[00394]** Se agregó ácido (6-metil-5-quinolinil)borónico (0,91g, 4,8 mmol) a

una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (1g, 3 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (10/5 mL). A la mezcla se agregó carbonato de cesio (2,9g, 9 mmol) y PEPPSI-IPr (200 mg, 0,3 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 130 °C durante 120 minutos antes de evaporar el solvente bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)bencen-1,2-diamina.

**[00395]** $C_{21}H_{20}N_4O$. 345,18 (M+1).

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

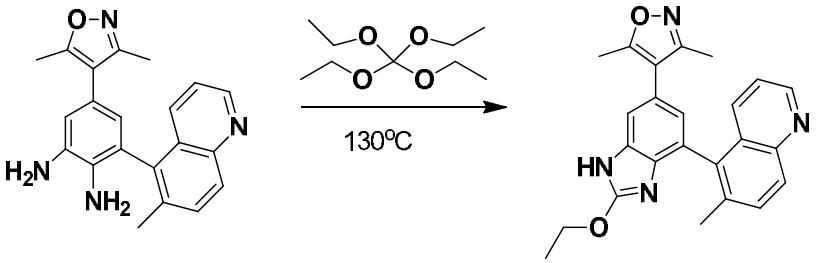



**[00396]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)bencen-1,2-diamina (60 mg) en ácido acético (1 mL) y a la solución se agregó ortocarbonato de tetrametilo (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-metoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00397]** $C_{23}H_{20}N_4O_2$. 385,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,09 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

**Ejemplo 91**

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



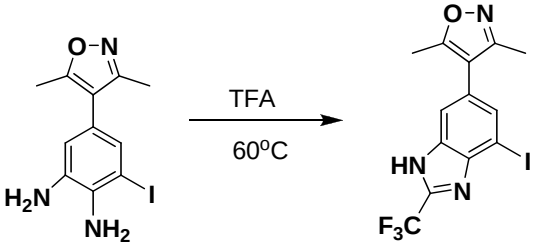

**[00398]** Se agregó 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(6-metilquinolin-5-il)bencen-1,2-diamina (100 mg) a ortocarbonato de tetraetilo (1,2 ml). La reacción se agitó a 130 °C durante la noche. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-etoxi-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00399]** $C_{24}H_{22}N_4O_2$. 399,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,77 (dd, *J* = 2,8Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,46 (bs, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

**Ejemplo 92**

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

Paso 1

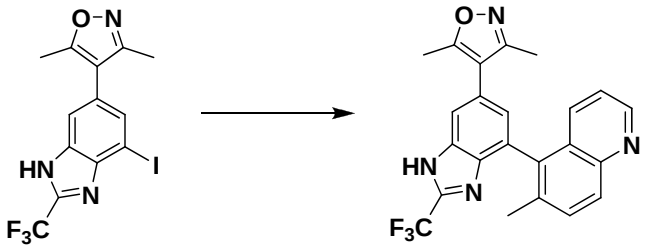



**[00400]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (500 mg) en TFA (5 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche antes de

evaporar el solvente. El residuo se usó como material crudo (4-(4-iodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

$C_{13}H_9F_3IN_3O$. 408,1 (M+1).

Paso 2



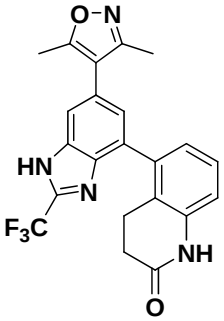

**[00401]** Se agregó ácido (6-metil-5-quinolinil)borónico (90 mg, 0,48 mmol) a una solución de 4-(4-iodo-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (50 mg, 0,12 mmol) en 1,2-dimetoxietano y agua (2/1 mL). A la mezcla se agregó carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmol) y PEPPSI-IPr (8 mg, 0,012 mmol). La reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 130 °C durante 120 minutos antes de evaporar el solvente bajo vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol.

**[00402]** $C_{23}H_{17}F_3N_4O$. 423,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,04 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

**[00403]** Los compuestos (1020-93), (1020-94), y (1020-95) se prepararon de manera similar a la del Ejemplo 92, utilizando usando el ácido borónico o éster de boronato disponible comercialmente apropiado en lugar de ácido (6-metil-5-quinolinil)borónico:

**Ejemplo 93**

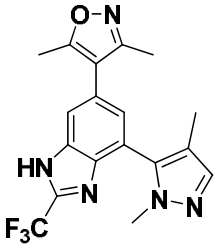
5-(6-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1020-93)



**[00404]** $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$. 427,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

**Ejemplo 94**

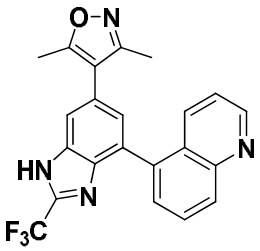
4-(4-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-94)



**[00405]** $C_{18}H_{16}F_3N_5O$. 376,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

**Ejemplo 95**

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

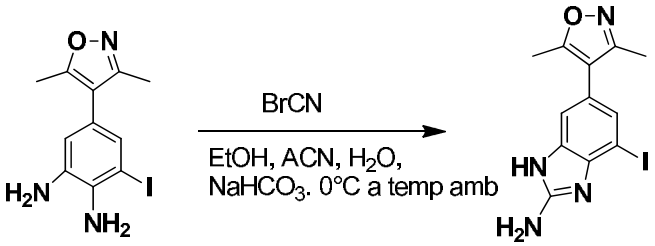


**[00406]** $C_{22}H_{15}F_3N_4O$. 409,1 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,03 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

**Ejemplo 96**

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

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

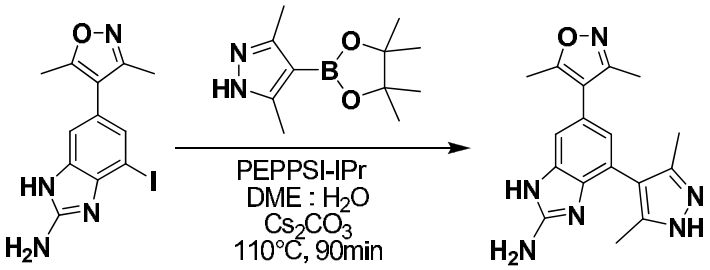



**[00407]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (1,5g, 4,6 mmol) en una mezcla de etanol (10 mL) y acetonitrilo (10 mL). A esta solución luego se agregó agua (10 mL) seguida por bicarbonato de sodio sólido (0,77 g, 9,2 mmol). La mezcla luego se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C antes de agregar bromuro de cianógeno ( 0,97 g, 9,2 mmol). Luego se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agito durante la noche. Al día siguiente se eliminaron los solventes de la reacción y se agregó etanol (100 mL). La suspensión se sonicó, luego los sólidos se filtraron. La solución se secó en un rotavapor y

luego se purifico mediante cromatografía sobre gel de sílice (rf = 0,5 en metanol en diclorometano 10%) dando 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido color marrón.

**[00408]** $C_{12}H_{11}IN_4O$. 355,0 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 11,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Paso 2

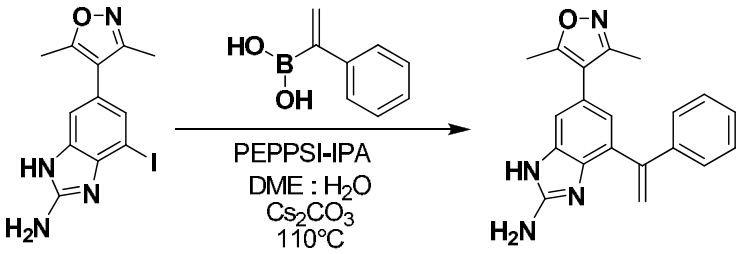



**[00409]** Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (150 mg, 0,425 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (170 mg, 0,765 mmol), carbonato de cesio (415 mg, 1,28 mmol) y PEPPSI-IPr™ (30 mg, 0,043 mmol) en 12 mL de DME : $H_2O$ (2:1) se calentó mediante microondas en un recipiente sellado a 110 °C durante 90 minutos. La reacción luego se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,5 en metanol en diclorometano 25%) dio 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido blanco opaco.

**[00410]** $C_{17}H_{18}N_6O$. 323,2 (M+1). $^1H$ RMN (DMSO) d 6,99 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,09 (br, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

**Ejemplo 97**

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

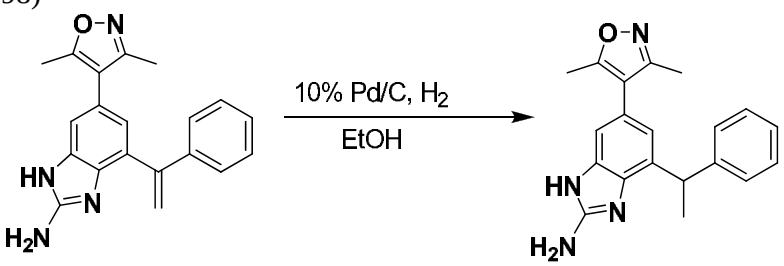



**[00411]** Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (100 mg, 0,265 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (59 mg, 0,400 mmol), carbonato de cesio (260 mg, 0,8 mmol) y PEPPSI-IPr™ (18 mg, 0,026 mmol) en 10 mL de DME : $H_2O$ (2:1) se calentó mediante microondas en un recipiente sellado a 110 °C durante 90 minutos. La reacción luego se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,5 en metanol en diclorometano 20%) dio 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como un sólido blanco opaco.

**[00412]** $C_{20}H_{18}N_4O$. 331,2 (M+1). $^1H$ RMN (MeOD) d 7,36-7,31 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

**Ejemplo 98**

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




**[00413]** Una suspensión de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-fenilvinil)-1H-

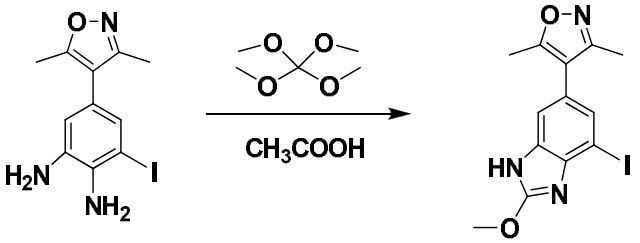
benzo[d]imidazol-2-amina (40 mg, 0,121 mmol) y paladio sobre carbono 10% (10 mg) en 5 mL de etanol se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción luego se filtró y los solventes se evaporaron. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,5 en metanol en diclorometano 20%) dio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

**[00414]** $C_{20}H_{20}N_4O$. 333,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOD) d 7,31-7,23 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,56 (q, 1H, , J = 7,2 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,67 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

**Ejemplo 99**

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

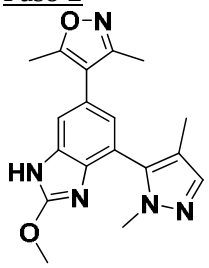
Paso 1: 4-(4-iodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol




**[00415]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (100 mg) en ácido acético (2 ml) y a la solución se agregó ortocarbonato de tetra-metilo (0,08 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante croma-tografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano 0-60%) para dar 4-(4-iodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00416]** $C_{13}H_{12}IN_3O_2$. 370,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, CD3OD) d 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Paso 2



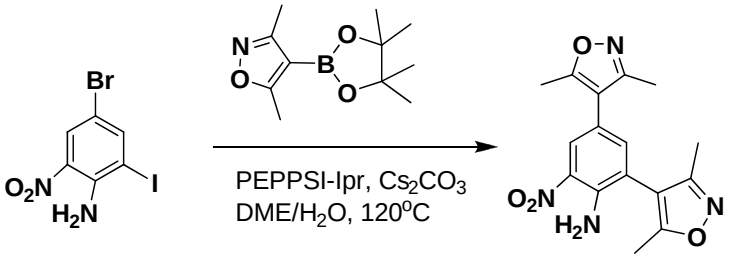
**[00417]** Se sintetizó 4-(4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol haciendo reaccionar 4-(4-iodo-2-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol con pinacoléster de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 75, Paso 1.

**[00418]** $C_{18}H_{19}N_5O_2$. 338,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,32-7,25 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

**Ejemplo 100**

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

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

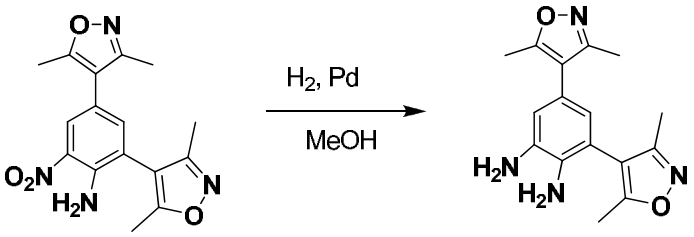



**[00419]** Se agregó 4-bromo-2-iodo-6-nitroanilina (150mg, 0,44 mmol) y pinacoléster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (390g, 1,75mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla precedente se agregó PEPPSI-Ipr (30mg, 0,04 mmol) y $Cs_2CO_3$ (0,86g, 2,64 mmol).

La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 2hs. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml, 2 veces). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía Combi-Flash en columna (el producto eluyó a 25% MeOH/DCM) para dar 2,4-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-nitroanilina.

**[00420]** $C_{16}H_{16}N_4O_4$. 329,2 (M+1).

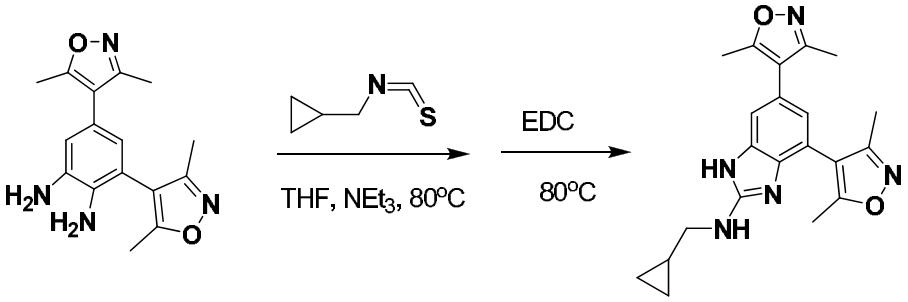
Paso 2: Preparación de 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina




**[00421]** Se agregó 2,4-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-nitroanilina (0,1g, 0,3 mmol) a MeOH (5 ml). A la solución se agregó Pd (10% sobre carbono, 100mg). Luego el recipiente se equipó con un globo de $H_2$. La reacción se completó en 2h. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó el solvente. El residuo luego se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina.

**[00422]** $C_{16}H_{18}N_4O_2$ 299,1 (M+1).

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



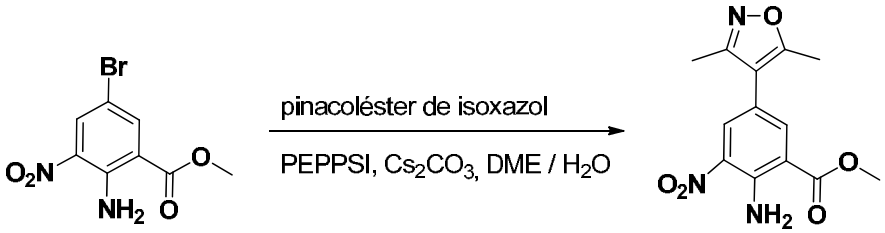

**[00423]** Se disolvió 3,5-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencen-1,2-diamina (27 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL). A la solución se agregó isotiocianato de ciclopropilmetilo (12 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (130 uL). La reacción se calentó a 80°C durante 3h antes de agregar clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20 mg, 0,08 mmol) y se calentó a 80°C durante 4h. El solvente luego se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar el compuesto (1020-106).

**[00424]** $C_{21}H_{23}N_5O_2$. 378,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,32-0,27 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H).

**Ejemplo 101**

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

Paso 1

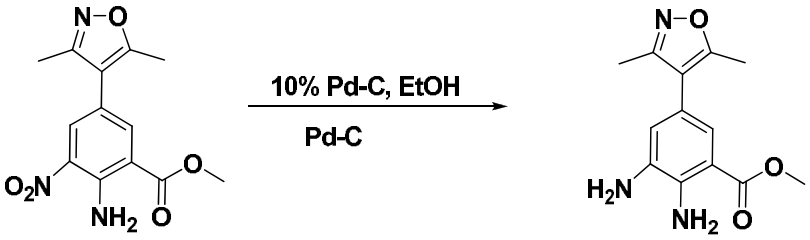



**[00425]** En un recipiente que contenía 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 14,5 mmol, 1equiv.) se agregó pinacolésterde ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (4866 mg, 21,8 mmol, 1,5 equiv.), $Cs_2CO_3$ (14,2 gm,

43,6 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (495 mg, 0,72 mmol, 0,05 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (70 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 105 °C. Después de 3 hr, la reacción se completó. Luego de enfriar, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El sólido resultante se lavó con EtOAc. Se obtuvo 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido color amarillo mostaza.

**[00426]** LCMS (m/z+1) 291,96. $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 8,34 (s, 2H), 8,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

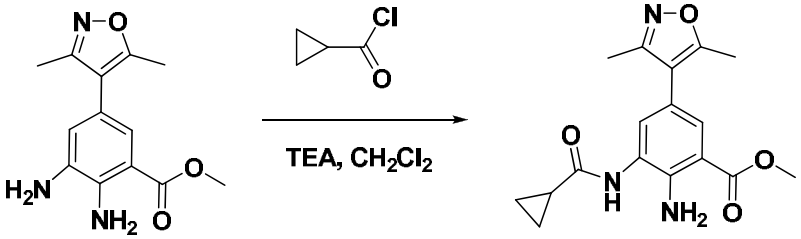
Paso 2




**[00427]** En un recipiente que contenía 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo (1,55 gm, 5,32 mmol, 1 equiv) se agregó Pd-C al 10% (600 mg) y EtOH (40 mL) y se agitó bajo hidrógeno. Luego de 2 hr, se observó que se había completado la reacción. La reacción se desgasificó y la reacción se filtró y se lavó con metanol. El material filtrado se concentró al vacío para obtener 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo. Se usó en el Paso 3 sin purificación adicional.

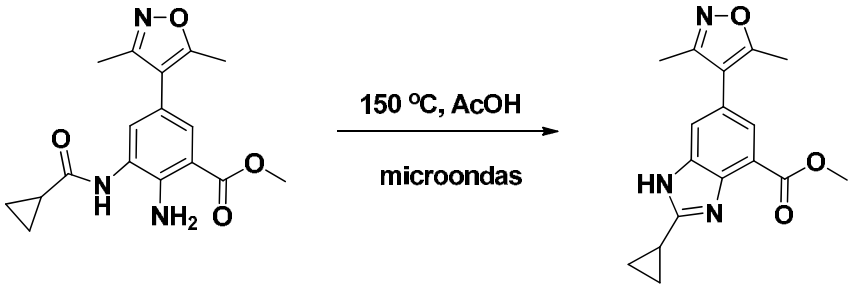
**[00428]** LCMS (m/z+1) 262,03. $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Paso 3




**[00429]** En un recipiente que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (750 mg, 2,9 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (30 ml, 0,1M) y TEA (1,2 mL, 8,6 mmol, 3 equiv.). A 0 °C, se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (315 µL, 3,4 mmol, 1,1 equiv). Después de una hora, la reacción se completó. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar y se usó en la siguiente reacción como 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo crudo.

Paso 4



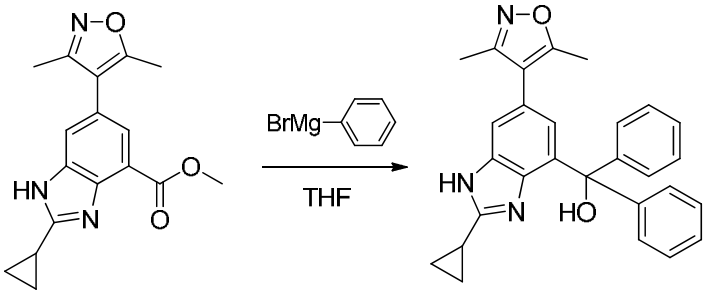

**[00430]** En un vial para microondas se colocó 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo, se agregó ácido acético (10 mL) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar y se usó en la siguiente reacción en crudo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con hexanos-EtOAc, para dar un polvo

color marrón claro .

**[00431]** LCMS (m/z+1) 312,04. $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 12,47 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 6,9 Hz, 5H).

**Ejemplo 102**

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

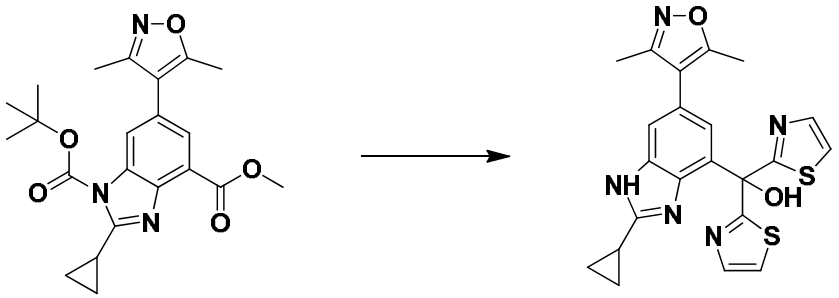



**[00432]** Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 101, Paso 4) con PhMgBr (solución en MeTHF 2,9 M, Aldrich, 1,24 mL, 3,531 mmol, 11 equiv.) en THF (3 mL) a 0 °C a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo con salmuera (30 mL). La totalidad se extrajo con AcOEt (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1).

**[00433]** $C_{28}H_{26}N_3O_2$. 436,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,40-7,24 (m, 12H), 2,60 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14-1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 103**

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

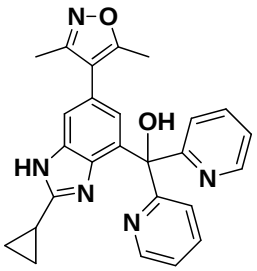


**[00434]** Se disolvió tiazol (62mg, 0,73 mmol) en 5ml de THF, el recipiente de la reacción luego se colocó en un baño de hielo seco-acetona bara bajar la temperatura a -78 $^{o}$C, a la solución traslúcida se agregó nBuLi (0,29ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1h, luego a la mezcla de reacción se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo en 2ml de THF a -78 $^{o}$C. La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se evaporó el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa con 0,1% de modificador TFA para dar 10mg de producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiazol-2-il)metanol.

**[00435]** $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$. 450,0 (M+1). $^{1}$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 104**

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

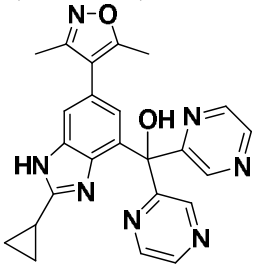


**[00436]** El compuesto (1020-104) se preparó de manera similar a la del Ejemplo 103, usando 3-bromopiridina en 2-metil-THF.

**[00437]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,55 (ddd, *J* = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,91 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,66 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,48 – 1,22 (m, 4H).

**Ejemplo 105**

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



**[00438]** Se agregó butillitio (1,6 M en hexanos, 0,61 mL, 1 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,18 mL, 1,1 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C. Luego de agitar durante 5 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se agregó pirazina (78 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo (80 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 1M, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó

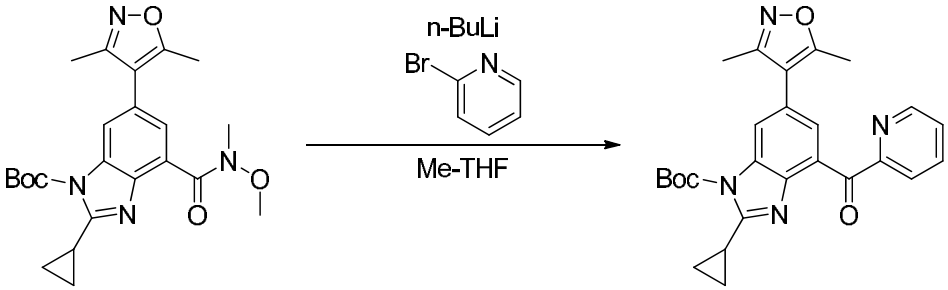
mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00439]** $C_{24}H_{21}N_7O_2$ 440,2 (M+1),1H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 8,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 8,56 (dd, *J* = 2,5, 1,5 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (m, 4H).

**Ejemplo 106**

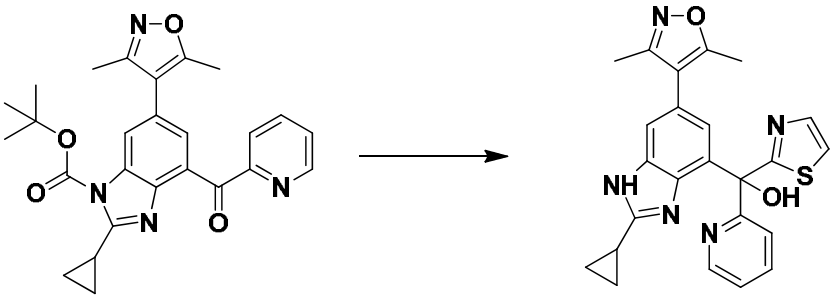
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-106)

Paso 1:




**[00440]** Se disolvió 2-bromopiridina (0,87 mL, 9,0 mmol) en MeTHF (30 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-BuLi (6,2 mL, 10,0 mmol, 1,6 M) por goteo y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (2,0 g, 5,0 mmol) en MeTHF y la reacción se dejó alcanzar 0 °C y se agitó durante 15 minutos antes de detenerse con agua. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se concentró, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (1,2g, 57%) como un polvo amarillo pálido.

Paso 2:

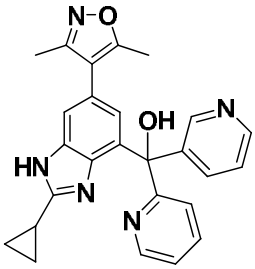


**[00441]** Se disolvió tiazol (39mg, 0,46 mmol) en 5ml de THF, el recipiente de la reacción luego se colocó en un baño de hielo seco-acetona bara bajar la temperatura a -78°C, a la solución traslúcida se agregó nBuLi (0,18ml, 2,5 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1h, luego a la mezcla de reacción se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (35mg, 0,076 mmol) en 2ml de THF a -78°C. La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se evaporó el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa con 0,1% de modificador TFA para dar 20mg de producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol.

**[00442]** $C_{24}H_{21}N_5O_2S$. 444,1 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,56 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H).

**Ejemplo 107**

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

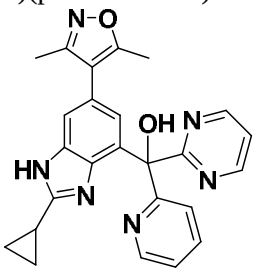


**[00443]** El El compuesto 1020-107 se preparó de manera similar a la del Ejemplo 106, usando 3-bromopiridina como bromuro de alilo.

**[00444]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,78 – 8,59 (m, 2H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,64 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 7,4, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,48 – 1,10 (m, 4H).

**Ejemplo 108**

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



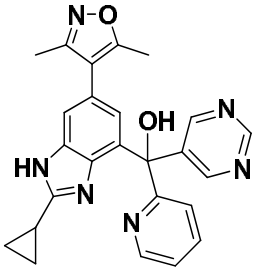
**[00445]** Se agregó butillitio (1,6 M en hexanos, 0,2 mL, 0,32 mmol) por goteo a una solución de 2-bromopirimidina (47 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78 °C. Luego de agitar durante 15 minutos se agregó una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (45 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 1M, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó

mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00446]** $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,82 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,55 – 8,35 (m, 1H), 7,91 (td, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52 – 1,19 (m, 4H).

**Ejemplo 109**

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

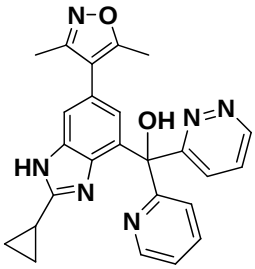



**[00447]** El compuesto 1020-109 se preparó de manera similar a la del Ejemplo 108, usando 5-bromopirimidina en lugar de 2-bromopirimidina, y en 2-metil-THF en lugar de diclorometano.

**[00448]** $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1),1H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,59 – 8,55 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (m, 4H).

**Ejemplo 110**

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

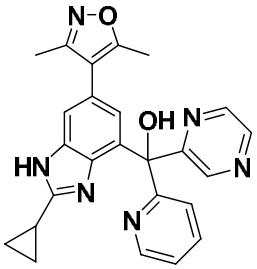


**[00449]** Se agregó butillitio (1,6 M en hexanos, 2,15 mL, 3,4 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,68 mL, 4,0 mmol) en MeTHF (20 mL) a 0 °C. Luego de agitar durante 5 minutos, la reacción se enfrió a -78 °C y se agregó piridazina (275 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se agregó una solución de 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)- 4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (525 mg, 1,15 mmol) en MeTHF (5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 1M, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00450]** $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,18 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,63 – 8,46 (m, 1H), 7,93 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,66 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,54 – 1,25 (m, 4H).

**Ejemplo 111**

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

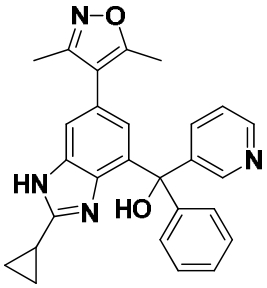


**[00451]** El compuesto 1020-111 se preparó de manera similar a la del Ejemplo 108, usando pirazina en lugar de piridazina.

**[00452]** $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,79 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 8,59 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 8,57 – 8,55 (m, 1H), 8,53 (d, $J$ = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J$ = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33 (d, $J$ = 25,6 Hz, 4H).

**Ejemplo 112**

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



Paso 1:

**[00453]** Se agregó cloruro de fenilmagnesio en THF (2M, 3 mL) a una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida en NMP (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se detuvo con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo usando acetato de etilo. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice dio

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

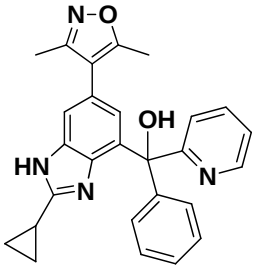
Paso 2:

**[00454]** Una solución de bromuro de 3-piridilmagnesio (2 equiv) y (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona (30 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se detuvo con solución de HCl 1M, se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00455]** $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 437,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,67 – 8,50 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 7,49 – 7,21 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,31 (m, 5H).

**Ejemplo 113**

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



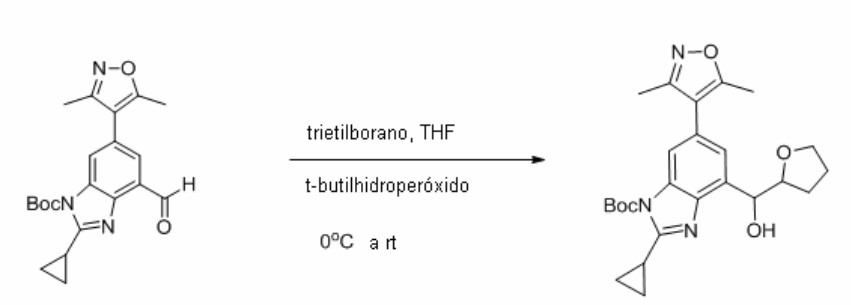

**[00456]** El compuesto 1020-113 se preparó de manera similar a la del Ejemplo 112, usando bromuro de 2-piridilmagnesio en lugar de bromuro de 3-piridilmagnesio.

**[00457]** $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 437,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,59 – 8,47 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,59 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,47 – 1,17 (m, 5H).

**Ejemplo Nro. 114**

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

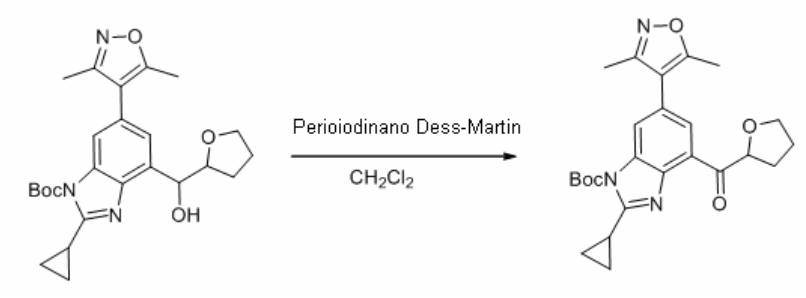
Paso 1




**[00458]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (280 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (10 mL) y se enfrió a 0 ℃ antes de agregar trietilborano (8,8 mL, 8,8 mmol, 12 equiv., 1 M THF). Se agregó hidroperóxido de tert-butilo (0,8 mL, 4,4 mmol, 6 equiv., 6 M en decano) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de $NH_4OH$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (que contenía una solución de $FeSO_4.H_2SO_4.H_20$ (2 mL) y luego con $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (175 mg, r. 53%, dr 3:2).

**[00459]** LCMS (m/z +1) 454,34.

Paso 2: también pueden usarse

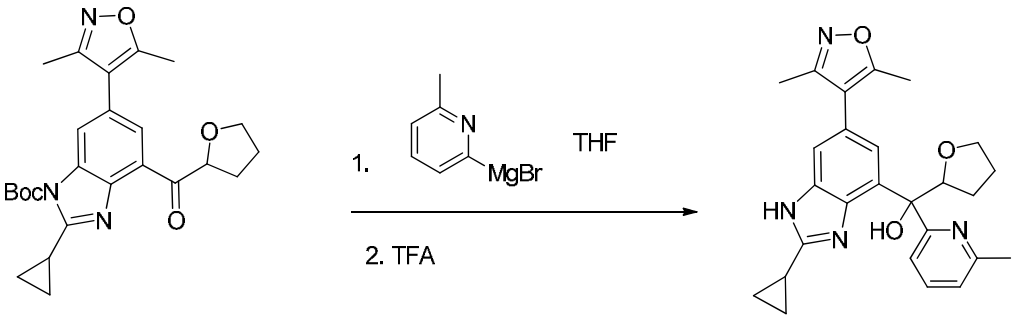



.

**[00460]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (660 mg, 1,82 mmol, 1 equiv.) se agregó DCM (40 mL) y periodinano Dess-Martin (802 mg, 2,4 mmol, 1,3 equiv.). Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (175 mg, r. 53%).

**[00461]** LCMS (m/z +1) 452,23.

Paso 3:




**[00462]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de

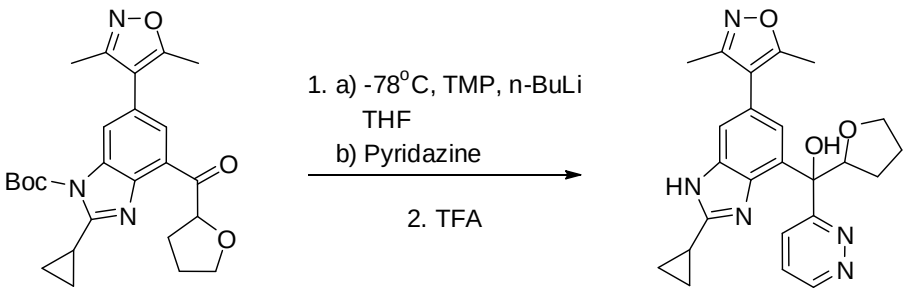
tert-butilo (60 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (5 mL) y a esto se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (3,2 mL, 0,80 mmol, 6 equiv., 0,25 M en THF, Rieke Metals). Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (20 mg, 27% como una mezcla de enantiómeros). Los enantiómeros se resolvieron usando una columna Chiralpak AD-H (Heptano:IPA, 70:30).

**[00463]** 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 0H), 7,11 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,38 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 2,01 – 1,69 (m, 3H), 1,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

**[00464]** LCMS (m/z +1) 445,23

**Ejemplo 115**

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



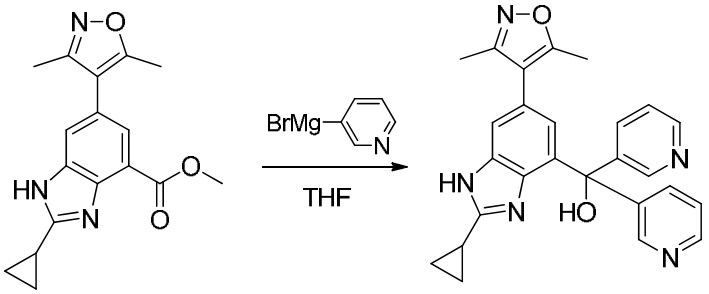
**[00465]** En un recipiente secado a la llama que contenía THF y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,12 mL, 4,4 equiv.) a -78 $^{o}$C, se agregó n-BuLi (0,42 mL, 4,0 equiv.) por goteo. Luego de 15 minutos de agitación, se agregó piridazina (0,07 mL, 6 equiv.). La solución se dejó agitar durante 15 minutos, y luego se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (75 mg, 1 equiv.). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos a -78$^{o}$C, luego se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la solución se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (23 mg, 33% de rendimiento como una mezcla de enantiómeros). Los enantiómeros se resolvieron usando una columna Chiralpak AD-H (Heptano:IPA, 70:30)

**[00466]** $C_{24}H_{25}N_5O_3$. M.S 432,2 (M+1) $^1$H RMN (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) d 9,02 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (dd, *J* = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,95 (dqd, *J* = 26,1, 11,6, 7,5 Hz, 4H), 1,78 (qd, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H).

**Ejemplo 116**

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

ilmetanol (1020-116)



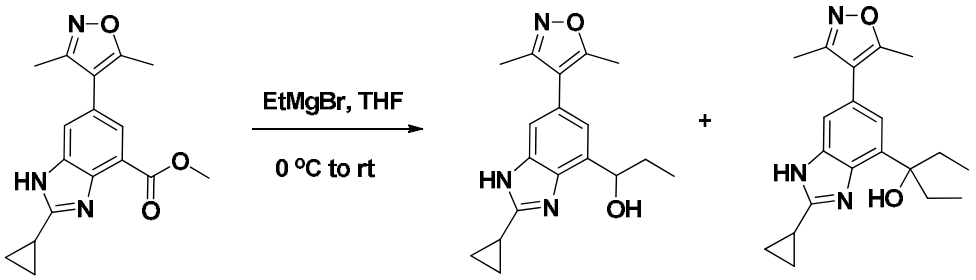

**[00467]** Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 107, Paso 4) con bromuro de 3-piridin-magnesio (solución en MeTHF 0,25 M, Novel, 5,6 mL, 1,42 mmol, 8,8 equiv.) en THF (3 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (30 mL). La totalidad se extrajo con AcOEt (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo: agua con 0,05% de ácido trifluoroacético 5-95%, en una columna Fenomenex Luna C18).

**[00468]** $C_{26}H_{24}N_5O_2$. 438,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,81 (s, 2H), 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H).

**Ejemplos 117-118**

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

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



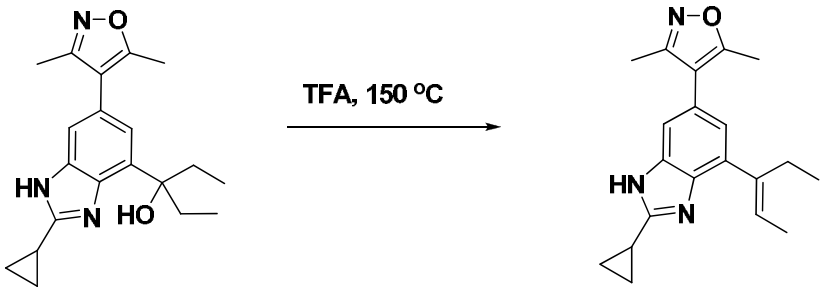

**[00469]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,19mmol, 1 equiv) (Ejemplo 107, Paso 4) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0°C. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,39 mL, 1,15 mmol, 6 equiv., 3M hexanos) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar dos productos:

**[00470]** 1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propan-1-ol: LCMS (m/z+1) 312,03. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,83 (s, 14H), 4,01 (s, 4H), 3,29 (dt, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 26H), 3,11 (s, 2H), 2,42 – 2,20 (m, 10H), 1,22 – 1,10 (m, 6H);

**[00471]** 3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol: LCMS (m/z+1) 339,07. $^1$H RMN (400 MHz, $cdcl_3$) d 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 2,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 2H), 1,90 (td, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2 H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

**Ejemplo 119**

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

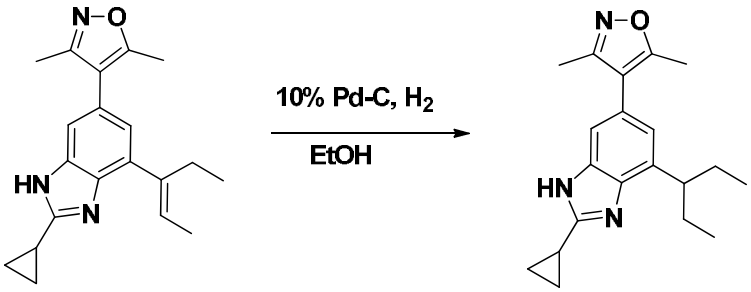



**[00472]** En un vial para microondas se colocó 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pentan-3-ol (25 mg, 0,074 mmol, 1 equiv) (Ejemplo 111) y TFA (4 ml). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentró al vacío y la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (10. 3mg, 44%). Este compuesto se aisló como una mezcla de isómeros E/Z.

**[00473]** LCMS (m/z+1) 322,20. $^1$H RMN (400 MHz, $cdcl_3$) d 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,82 (dd, *J*=2,2, 6,8 Hz,1H), 2,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,87 (d, *J*=6,8Hz, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,15 (m, 2 H), 0,97 (m, 4H).

**Ejemplo 120**

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



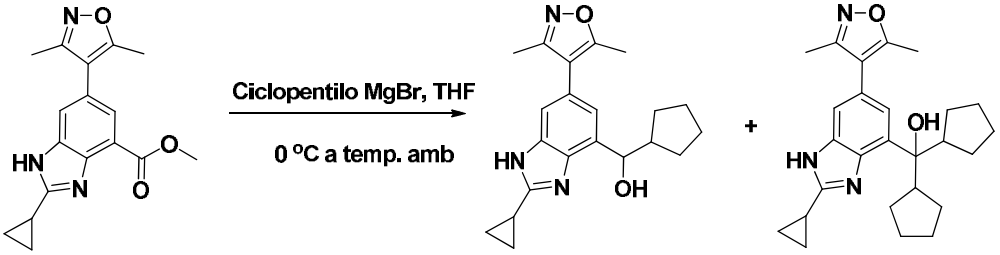

**[00474]** En un recipiente que contenía 4-(2-ciclopropil-4-(pent-2-en-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (20 mg, 0,062 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 112) se agregó Pd-C (30mg, 10%) y etanol (5 mL). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Después de retirar el sólido por filtración el material filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-4-(pentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00475]** LCMS (m/z+1) 324,22. $^{1}$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,21 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,93 – 1,78 (m, 3H), 1,78 – 1,63 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 5H), 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 7H).

**Ejemplos 121-122**

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

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




**[00476]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-

4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,14mmol, 1 equiv) (Ejemplo 107, Paso 4) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0 °C. Se agregó bromuro de ciclopentilmagnesio (0,29 mL, 1,15 mmol, 4 equiv., 2M en éter dietílico) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener dos productos:

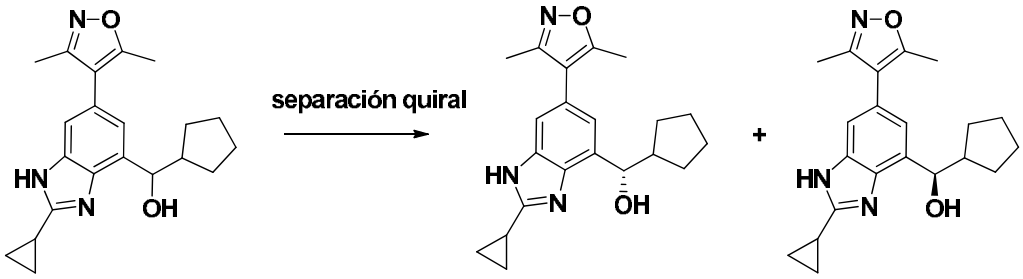
**[00477]** Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol: LCMS (m/z+1) 352,02. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s,5H), 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 5H).

**[00478]** Diciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol: LCMS (m/z+1) 420,03. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 4H), 2,31 – 2,15 (m, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,77 – 1,45 (m, 58H), 1,33 (dd, *J* = 19,7, 11,9 Hz, 7H), 1,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 6H).

**Ejemplos 123-124**

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

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




**[00479]** Los enantiómeros del compuesto 1020-121 se separaron por columna quiral (DAICEL Chirapak-IC, heptano:EtOH (80:20)).

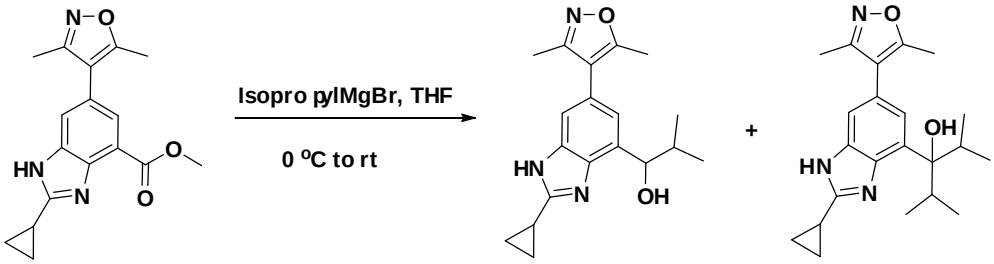
**[00480]** (S)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol**:** LCMS (m/z+1) 352,02. $^{1}$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s,5H), 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 5H).

**[00481]** (R)-Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol**:** LCMS (m/z+1) 352,02. $^{1}$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,26 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,47 (s,5H), 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 5H).

**Ejemplos 125-126**

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

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




**[00482]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,13mmol, 1 equiv)

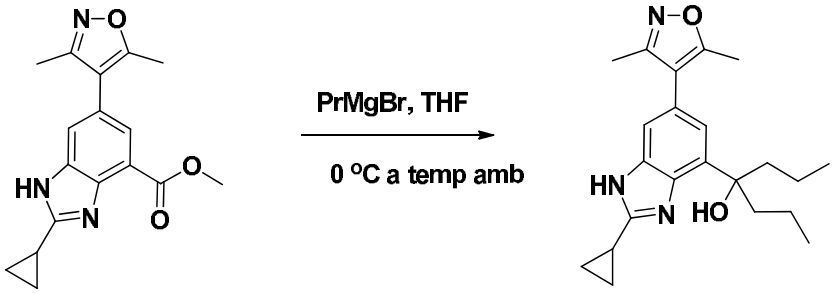
(Ejemplo 107, Paso 4) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0°C. Se agregó bromuro de isopropilmagnesio (0,60 mL,0,77 mmol, 6 equiv., 2M en éter dietílico) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener dos productos:

**[00483]** 1-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metilpropan-1-ol: LCMS (m/z+1) 326,01. $^1$H RMN (400 MHz, cdcl$_3$) d 7,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (dd, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 18,0 Hz, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 4H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 5H).

**[00484]** 3-(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol: LCMS (m/z+1) 368,03. $^1$H RMN (400 MHz, cdcl$_3$) d 7,45 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,49 – 2,28 (m, 6H), 2,21 (d, *J* = 15,9 Hz, 4H), 1,36 (s, 2H), 1,27 – 1,10 (m, 3H), 0,85 (dt, *J* = 18,2, 9,1 Hz, 12H).

**Ejemplo 127**

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



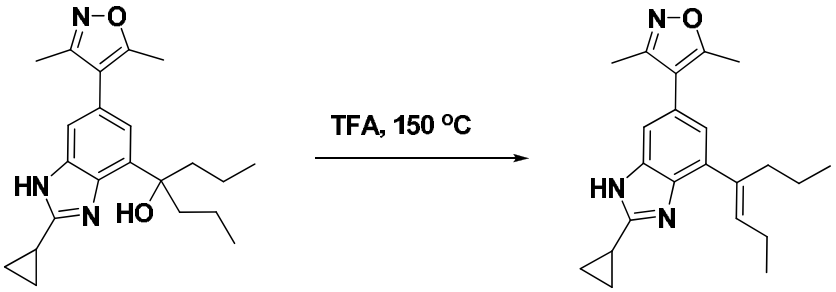

**[00485]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol, 1 equiv)

(Ejemplo 101, Paso 4) se agregó THF (3 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0°C. Se agregó bromuro de isopropilmagnesio (0,53 mL, 1,15 mmol, 6 equiv., 27% THF) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol.

**[00486]** LCMS (m/z+1) 368,22. $^{1}$H RMN (400 MHz, cdcl$_3$) d 7,38 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 2,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,99 (dd, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 2H), 1,90 (td, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 2 H), 1,17 (s, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

**Ejemplo 128**

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



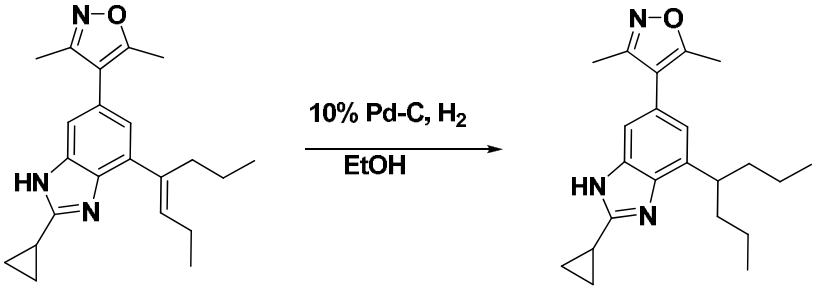

**[00487]** En un vial para microondas se colocó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)heptan-4-ol (24 mg, 0,068 mmol, 1 equiv) (Ejemplo 120) y TFA (4 ml). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentró al vacío y la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para

obtener 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol como una mezcla de isómeros E/Z.

**[00488]** LCMS (m/z+1) 350,21. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 15,7, 8,5 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,55 – 2,39 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 4H), 2,28 – 2,10 (m, 5H), 1,85 (dd, *J* = 15,0, 7,6 Hz, 1H), 1,31 (dt, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 3H), 1,20 – 1,01 (m, 7H), 0,88 (dt, *J* = 13,1, 7,5 Hz, 5H).

**Ejemplo 129**

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



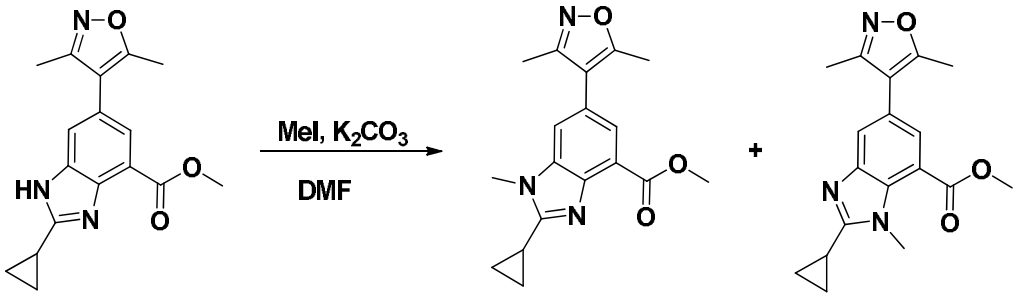

**[00489]** En un recipiente que contenía 4-(2-ciclopropil-4-(hept-3-en-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (16 mg, 0,045 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 121) se agregó Pd-C (30mg, Pd-C al 10%) y etanol (5 mL). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Después de retirar el sólido por filtración el material filtrado se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-4-(heptan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00490]** LCMS (m/z+1) 352,26. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 2,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 4H), 1,37 – 1,17 (m, 3H), 1,12 (dd, *J* = 14,5, 6,7 Hz, 6H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 7H).

**Ejemplo 130-131**

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

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




**[00491]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,60 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 107, Paso 4) se agregó DMF (16, 0,1 M) y carbonato de cesio (1560 mg, 4,81 mmol, 3 equiv.). A esto luego se agregó iodometano (0,30 mL, 4,81 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó agitar durante la noche y se observó que se había consumido el material de partida. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (rf = 0,3 en 20% acetato de etilo en hexanos) separó los dos isómeros (1:1 ratio):

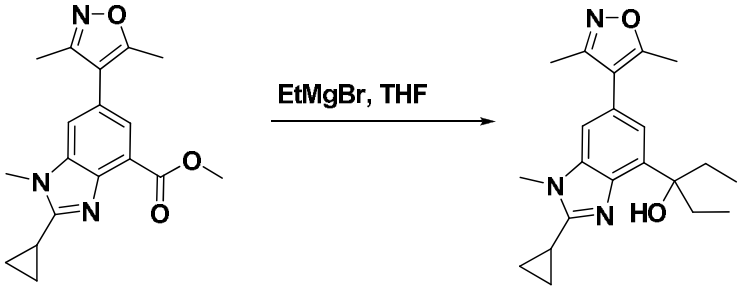
**[00492]** 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo: LCMS (m/z+1) 326,16. $^{1}$H RMN (400 MHz, cd3od) d 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 9H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 8H), 3,95 (d, J = 4,2 Hz, 52H), 2,41 (s, 27H), 2,34 – 2,16 (m, 37H), 1,34 – 1,22 (m, 19H), 1,22 – 1,08 (m, 22H).

**[00493]** 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo: LCMS (m/z+1) 326,16. $^{1}$H RMN (400

MHz, $cd_3od$) d 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,41 (d, *J* = 15,6 Hz, 3H), 2,31 – 2,17 (m, 4H), 1,19 (dt, *J* = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 1,16 – 1,08 (m, 2H).

**Ejemplo 132**

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



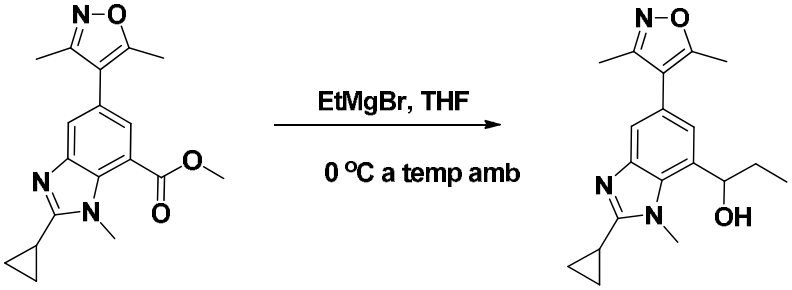

**[00494]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (35 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) (Ejemplo 130) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0 °C. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,22 mL, 1,15 mmol, 6 equiv., 3M en hexanos) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título.

**[00495]** LCMS (m/z+1) 354,00. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H), 2,18 (td, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,08 (dq, *J* = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,86 (dq, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,23 – 0,99 (m, 4H), 0,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

**Ejemplo 133**

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

il)propan-1-ol (1020-133)



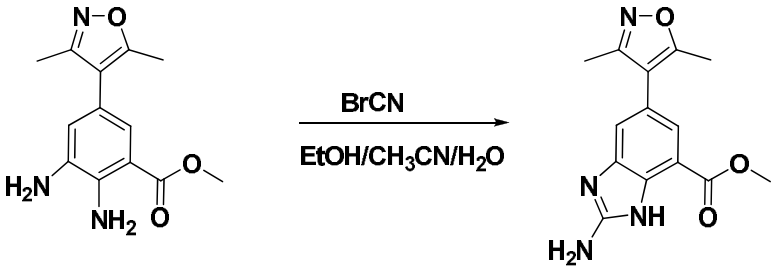

**[00496]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (39 mg, 0,12 mmol, 1 equiv) (Ejemplo 124) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0 °C. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,24 mL, 1,15 mmol, 6 equiv., 3M en hexanos) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título.

**[00497]** LCMS (m/z +1) 326,22. $^{1}$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 7H), 7,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 8H), 5,30 (dd, *J* = 7,4, 5,8 Hz, 9H), 4,17 (s, 22H), 2,39 (s, 20H), 2,31 – 2,20 (m, 23H), 2,20 – 2,13 (m, 7H), 2,02 – 1,80 (m, 18H), 1,23 – 0,97 (m, 53H).

**Ejemplo 134**

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

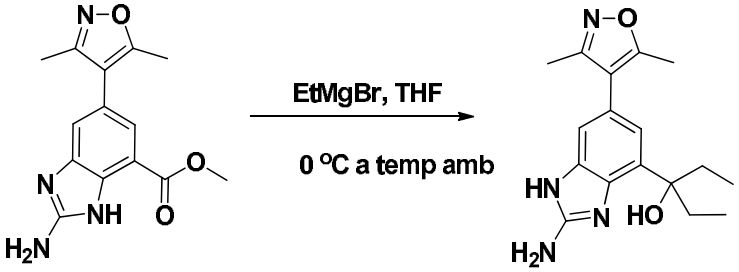
Paso 1




**[00498]** En un recipiente que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (155 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.) se agregó EtOH (2 mL), $H_2O$ (2 mL) y $CH_3CN$ (2 mL) antes de agregar bromuro de cianógeno (75 mg, 0,71 mmol, 1,2 equiv.). Después de una hora a temperatura ambiente, la reacción se calentó a 65 °C. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío y luego se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con agua y etanol caliente para dar el producto.

**[00499]** LCMS (m/z+1) 286,96. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,41 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 1H).

Paso 2



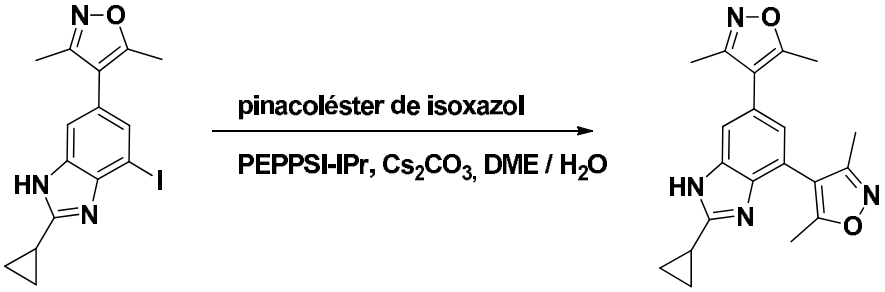

**[00500]** En un recipiente que contenía 2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (30 mg, 0,09 mmol, 1 equiv) (Ejemplo 127) se agregó THF (4 mL, 0,05 M) antes de enfriarse a 0 °C. Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,29 mL, 0,88 mmol, 10 equiv., 3M hexanos) lentamente y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, la reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La

fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título.

**[00501]** LCMS (m/z +1) 314,91. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 2,22 (d, *J* = 3,1 Hz, 6H), 2,05 – 1,91 (m, 4H), 1,91 – 1,72 (m, 5H), 0,79 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 13H).

**Ejemplo 135**

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



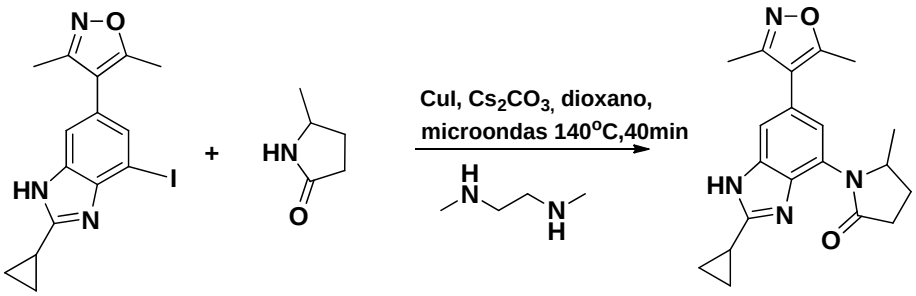

**[00502]** En un recipiente que contenía 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (650 mg, 1,7 mmol, 1 equiv.) (Ejemplo 8, Paso 5) se agregó pinacoléster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (840 mg, 3,8 mmol, 2,2 equiv.), $Cs_2CO_3$ (1,67 gm, 5,1 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (120 mg, 0,2 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (20 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 125 °C. Después de 3 hr, la reacción se completó. Luego de enfriar, la reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El sólido resultante se lavó con EtOAc. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido color amarillo mostaza.

**[00503]** LCMS (m/z+1) 349,13. $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,39 (s, 2H),

6,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

**Ejemplo 136**

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

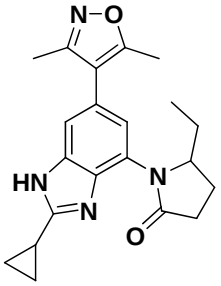



**[00504]** A una mezcla de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (30 mg, 0,08 mmol) (Ejemplo 8, Paso 4), 5-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 1,00 mmol), ioduro de cobre(I) (15 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (163 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) bajo nitrógeno se agregó *N*,*N*-dimetiletan-1,2-diamina (14 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción en un vial para microondas se purgó con nitrógeno seco, se tapó, se calentó a 140 °C en un reactor de microondas durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se filtró a través de un lecho de celite, luego se particionó entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces, y la fase orgánica combinada se lavó con $K_2CO_3$ acuoso 1M, cloruro de amonio acuoso 30%, salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa eluyendo con acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA para dar el compuesto del título.

**[00505]** $C_{20}H_{22}N_4O_2$. 351,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO-d6) d 7,54 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

**Ejemplo 137**

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

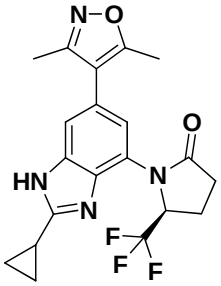


**[00506]** El compuesto 1020-137 se sintetizó a partir de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol y 5-etilpirrolidin-2-ona, usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 136.

**[00507]** $C_{21}H_{24}N_4O_2$. 365,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO-d6) d 7,47 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,20-1,45 (m, 5H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 138**

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



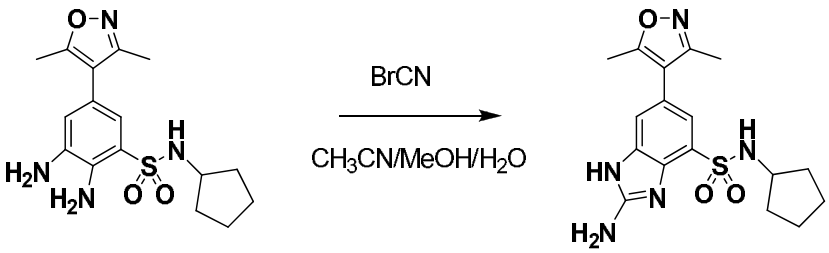
**[00508]** El compuesto 1020-138 se sintetizó a partir de 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol y 5-trifluorometilpirrolidin-2-ona usando condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 136.

**[00509]** $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$. 405,1 (M+1). $^1$H RMN (DMSO-d6) d 7,47 (s, 1H),

7,32 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 2,52-2,80 (m, 2H), 2,48-2,50 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 6H), 1,23 (m, 4H).

**Ejemplo 139**

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

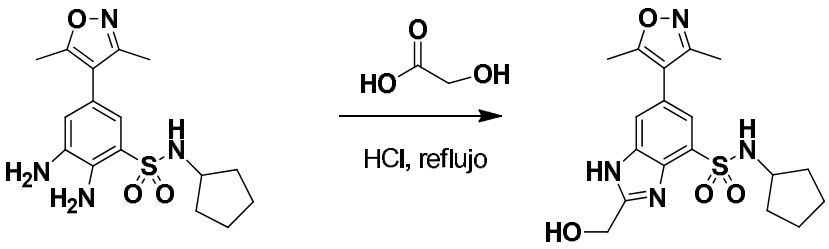



**[00510]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (17 mg, 0,05 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) en MeOH (1 mL). La solución se agregó lentamente a una solución agitada de BrCN en acetonitrilo 5M (11ul) en agua (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar el compuesto del título.

**[00511]** $C_{17}H_{21}N_5O_3S$. 376,0 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,61 (m, 4 H), 1,50-1,38 (m, 4H).

**Ejemplo 140**

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

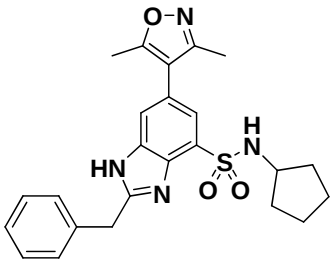



**[00512]** Se disolvió 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) en HCl 4N (2 mL). A la solución precedente se agregó ácido glicólico (13mg, 017 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante la noche antes de evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar el compuesto del título.

**[00513]** $C_{18}H_{22}N_4O_4S$. 391,1 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 4 H), 1,49-1,46 (m, 4H).

**Ejemplo 141**

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




**[00514]** El compuesto 1020-141 se preparó de manera similar a la del Ejemplo 7 haciendo reaccionar 2,3-diamino-N-ciclopentil-5-(3,5-dimetilisoxazol-

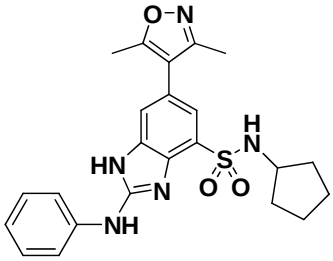
4-il)bencensulfonamida (20 mg, 0,06 mmol) (Ejemplo 1, Paso 8) con ácido 2-fenilacético.

**[00515]** $C_{24}H_{26}N_4O_3S$. 451,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 4 H), 1,58-1,44 (m, 4H).

**[00516]** Los compuestos 1020-142, 1020-143, 1020-144, 1020-145, 1020-146, 1020-147, y 1020-148, se prepararon de manera similar a N-ciclopentil-2-(ciclopropilmetilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (Ejemplo 1) utilizando el isotiocianato disponible comercialmente apropiado en el Ejemplo 1, Paso 9:

**Ejemplo 142**

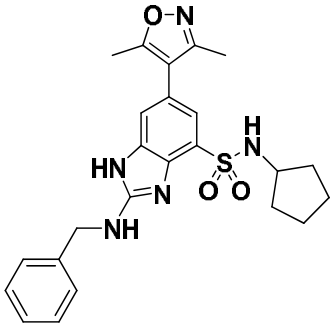
*N*-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(fenilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida **(1020-142)**




**[00517]** $C_{23}H_{25}N_5O_3S$. 452,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,57-7,51 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-1,62 (m, 4 H), 1,52-1,44 (m, 4H).

**Ejemplo 143**

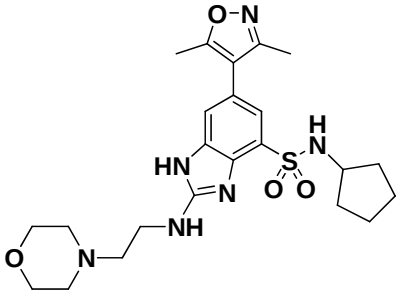
2-(Bencilamino)-N-ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida **(1020-143)**



**[00518]** $C_{24}H_{27}N_5O_3S$. 466,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79-1,64 (m, 4 H), 1,58-1,48 (m, 4H).

**Ejemplo 144**

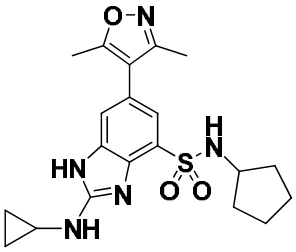
*N*-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(2-morfolinoetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida **(1020-144)**



**[00519]** $C_{23}H_{32}N_6O_4S$. 489,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,08-4,01 (m, 6H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4 H), 1,51-1,42 (m, 4H).

**Ejemplo 145**

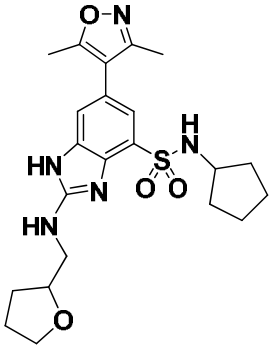
*N*-Ciclopentil-2-(ciclopropilamino)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida **(1020-145)**



**[00520]** $C_{20}H_{25}N_5O_3S$. 416,1 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 4 H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 1H). 0,35-0,24 (m, 2H), 0,18-0,15 (m, 2H).

**Ejemplo 146**

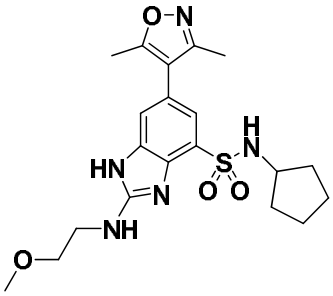
*N*-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-146)



**[00521]** $C_{22}H_{29}N_5O_4S$. 460,1 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,58 (m, 8 H), 1,49-1,39 (m, 4H).

**Ejemplo 147**

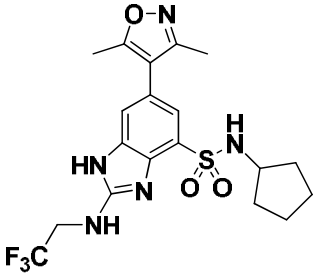
N-Ciclopentil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(2-metoxietilamino)-1H-benzo[d]imidazol-4-sulfonamida (1020-147)



**[00522]** $C_{20}H_{27}N_5O_4S$. 434,2 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,81-3,48 (m, 5H), 2,45(s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,59 (m, 4 H), 1,48-1,39 (m, 4H).

**Ejemplo 148**

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



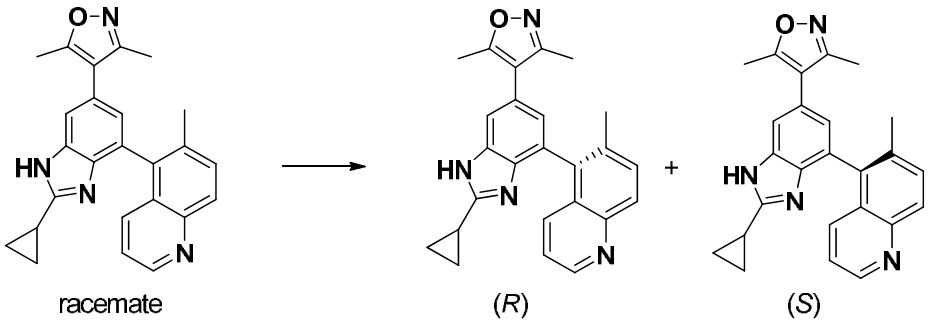
**[00523]** $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3S$. 458,1 (M+1). $^1H$ RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 3,60-3,58 (m, 3H), 2,43(s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,54 (m, 4 H), 1,48-1,32 (m, 4H).

**Ejemplos 149 y 150**

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

y

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



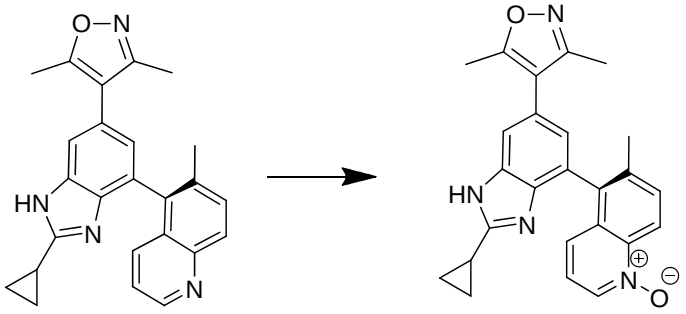

**[00524]** Se resolvió ópticamente el 4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol del Ejemplo 18 por DAICEL, Chiralapk IC, EtOAc / hexano / dietilamina = 70 : 30 : 0,1.

**[00525]** ***(R)***-4-(2-ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-149): tiempo de retención 5,46 min, 99,8% e.e. (exceso enantiomérico).

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

**Ejemplo 151**

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



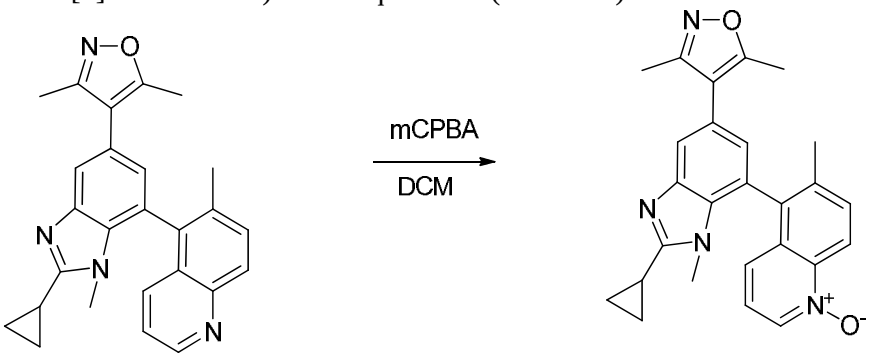
**[00526]** Se sometió *(S)*-4-(2-Ciclopropil-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (0,015g) a MCPBA (0,016g) en MeOH/ DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los materiales volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase re-

versa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 1-óxido de *(S)*-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolina.

**[00527]** LCMS (m/z +1) 411,22. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,21 (s, 2H).

**Ejemplo 152**

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



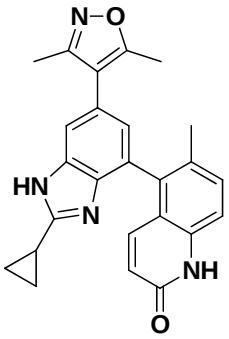

**[00528]** En un recipiente que contenía 4-(2-ciclopropil-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (120 mg, 0,29 mmol, 1 equiv. del Ejemplo 74) en DCM (5 mL) se agregó mCPBA (130 mg, 0,59 mmol, 2 equiv., 77%). Una vez completa, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar 1-óxido de 5-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-6-metilquinolina.

**[00529]** LCMS (m/z+1) 425,34. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,60 (s,

1H), 7,55 – 7,40 (M, 2H), 7,00 (s , 1H), 3,29 (s, 3 H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,19 -1,02 (m, 4H).

**Ejemplo 153**

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

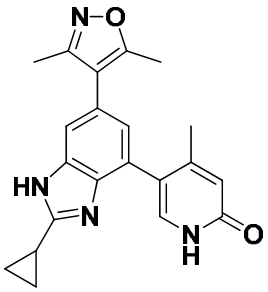



**[00530]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilquinolin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-6-metilquinolin-2(1H)-ona.

**[00531]** $C_{25}H_{22}N_4O_2$. MS. 411,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,59 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 7,405 (d, $J$ = 9,8 Hz, 1H), 6,96 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,47 (d, $J$ = 9,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (quin, $J$ = 6,7 Hz, 1H), 1,18 – 1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 154**

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

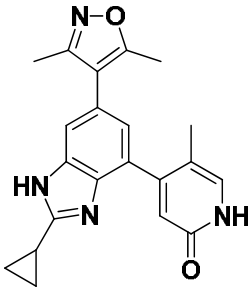


**[00532]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-metilpiridin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona.

**[00533]** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. MS. 361,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 4H).

**Ejemplo 155**

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

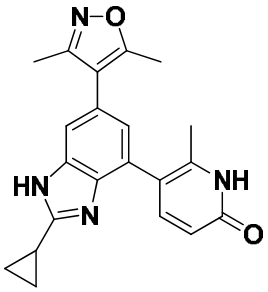


**[00534]** Se sintentizó 4-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 4-bromo-5-metilpiridin-2(1H)-ona.

**[00535]** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. MS. 361,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,33 (s, 1H), 7,32 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,89 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,11 – 1,00 (m, 4H).

**Ejemplo 156**

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

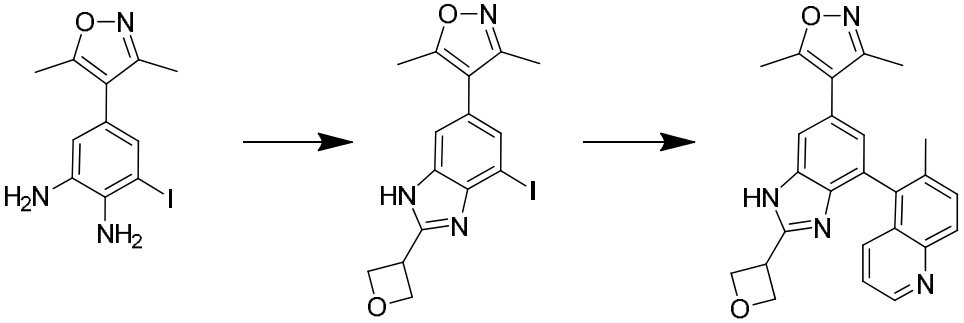


**[00536]** Se sintentizó 5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 61, Paso 2, usando 5-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona.

**[00537]** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. MS. 361,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,61 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 6,51 (d, $J$ = 9,2 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 2,14 (m, 1H), 1,20 – 1,13 (m, 4H).

**Ejemplo 157**

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



**[00538]** Se sintentizó 3,5-dimetil-4-(4-(6-metilquinolin-5-il)-2-(oxetan-3-

il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)isoxazol de manera similar a la del Ejemplo 88, Pasos 1-2 reemplazando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo por cloruro de oxetan-3-carbonilo.

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

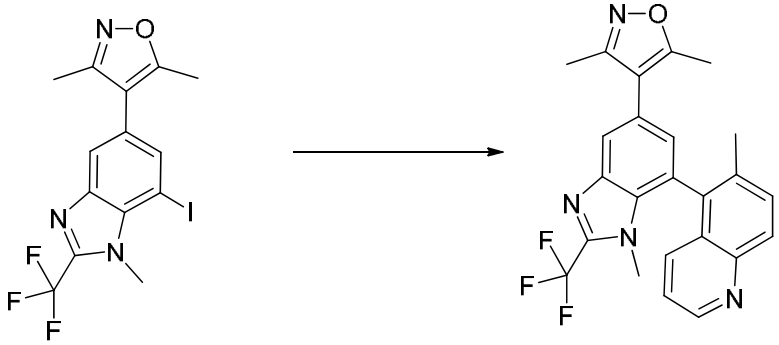
**[00539]** LCMS (m/z +1) 396,0 .

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

**[00540]** LCMS (m/z +1) 411,1.

**Ejemplo 158**

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



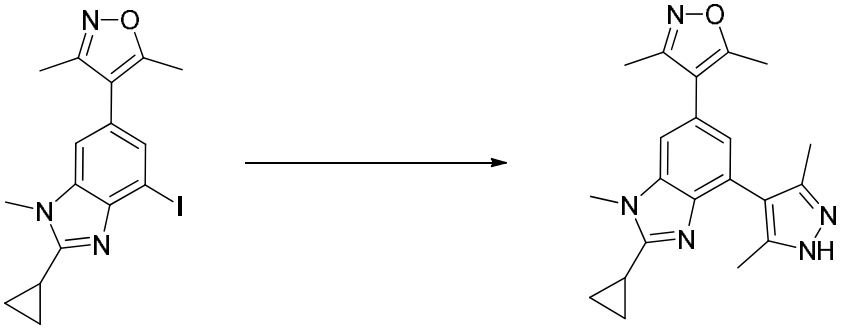
**[00541]** En un vial para microondas que contenía 4-(7-iodo-1-metil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (80 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) se agregó ácido 3,5-6-metilquinolin-5-ilborónico (106 mg, 0,57 mmol, 3 equiv.), $Cs_2CO_3$ (371 mg, 1,14 mmol, 6 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (51 mg, 0,076 mmol, 0,4 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (10 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El sólido resultante se lavó con EtOAc. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 3,5-dimetil-4-(1-

metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)isoxazol.

**[00542]** LCMS (m/z+1) 437,50. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,85 (d, 1H), 8,10 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

**Ejemplo 159**

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

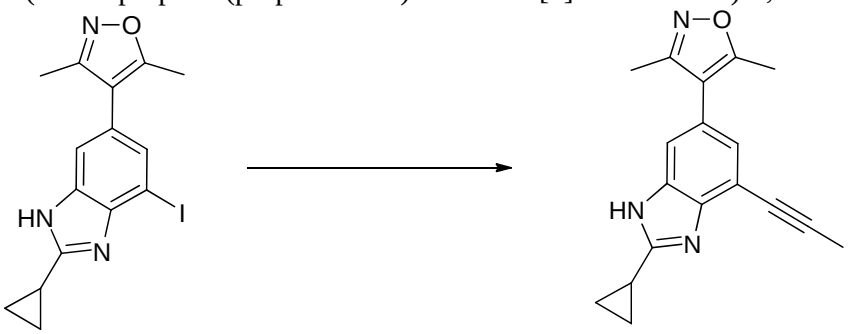



**[00543]** En un vial para microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (125 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) se agregó 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (140 mg, 0,64 mmol, 2 equiv.), $Cs_2CO_3$ (310 mg, 0,95 mmol, 3 equiv.) y catalizador PEPPSI™-IPr (22 mg, 0,031 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en DME-$H_2O$ (5 mL, 0,2 M, 2/1, v/v). La mezcla se calentó a 140 °C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El sólido resultante se lavó con EtOAc. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00544]** LCMS (m/z+1) 362,21. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,73 (d, J = 1,2Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (S,3), 2,19 (s, 3H), 2,20 -2,15 (m, 1H), 1,15 -1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 160**

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



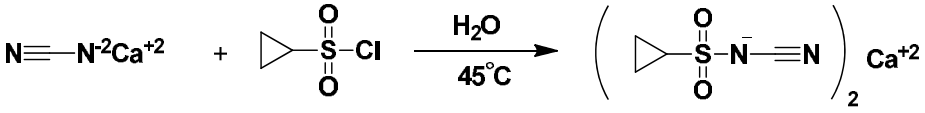

**[00545]** En un vial para microondas que contenía 4-(2-ciclopropil-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (200 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) se agregó tributil(prop-1-in-1-il)estannano (245 µL, 0,79 mmol, 1,5 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0,051 mmol, 0,1 equiv.) y se disolvió en THF (10 mL). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 4-(2-ciclopropil-4-(prop-1-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00546]** LCMS (m/z+1) 292,11. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 -2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,15 -1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 161**

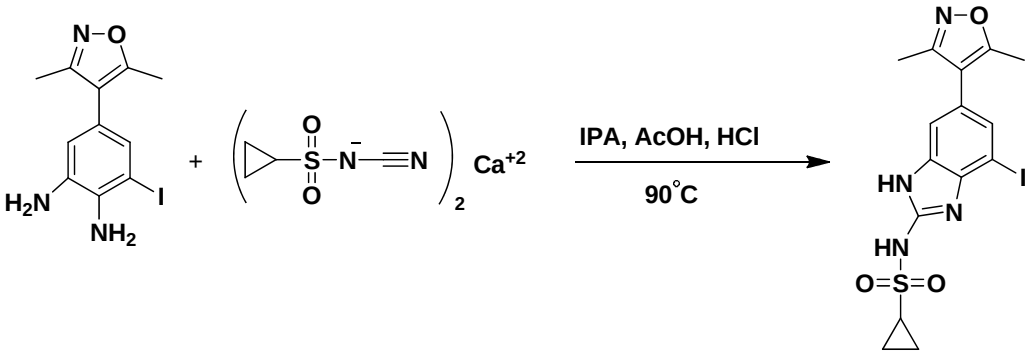
N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida (1020-161)

Paso 1: Preparación de sal de calcio de N-cianociclopropansulfonamida



**[00547]** Se agregó cloruro de ciclopropansulfonilo (1,09 ml, 10,14 mmol) por goteo a una suspensión de cianamida de calcio (0,89 g, 11,15 mmol) en 25 mL de agua destilada bajo agitación a 45°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a esa temperatura y se filtró, recogiendo el material filtrado para su uso posterior.

Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida.

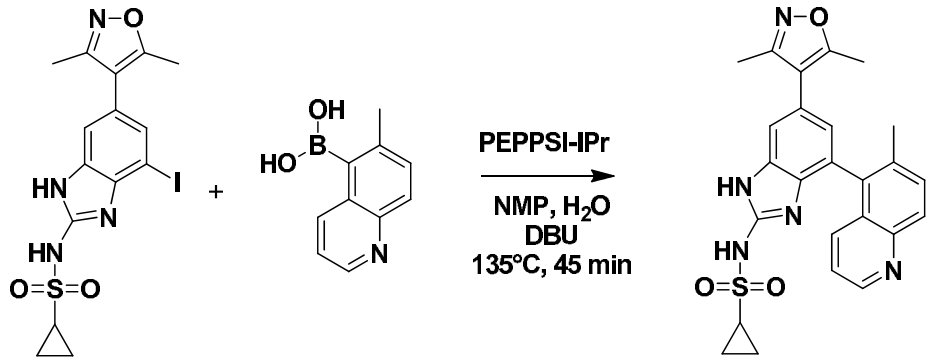


**[00548]** A 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (750 mg, 2,28 mmol) en 15 mL del solvente (2-propanol : ácido acético : HCl conc (36%) - 10:1:1) se agregaron 25 mL de sal sulfonilcianamida de calcio acuosa. La reacción se calentó a 90°C durante 2 días en un tubo sellado.

**[00549]** Luego de 2 días la reacción se enfrió y se diluyó 1x con agua, luego se colocó en hielo. Se formó un precipitado que luego se filtró y se recogió para dar N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida (215mg, 21%).

LCMS (m/z + 1) 459,1

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



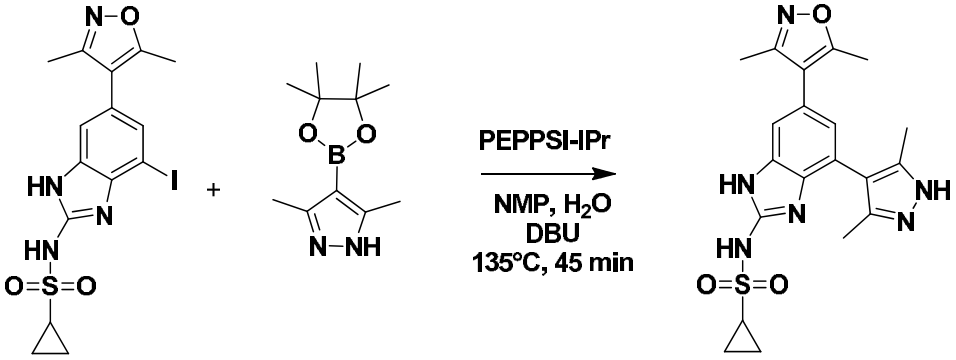

**[00550]** En un vial para microondas se combinó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (61,21 mg, 0,33 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,65 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (2,48 mg, 0,005 mmol) y 9 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, y los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida.

**[00551]** LCMS (m/z +1) 474,3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,74 (s, 1H), 8,87 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 1H), 7,53 – 7,32 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,38 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 0,94 (dt, J = 5,2, 2,9 Hz, 2H), 0,88 (dt, J = 8,1, 3,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 162**

N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida (1020-162)

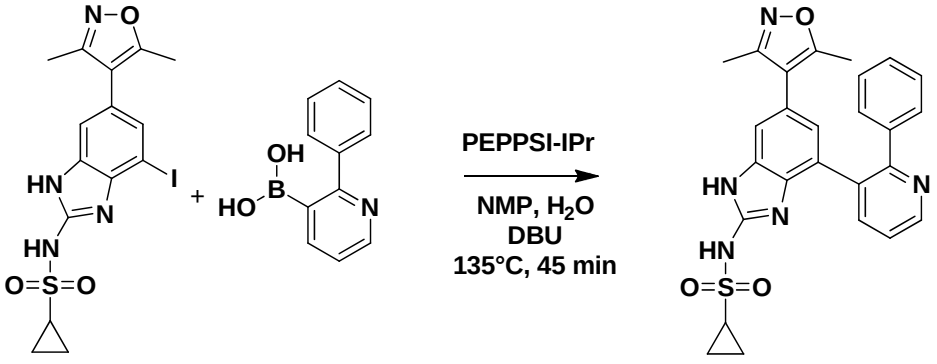



**[00552]** Se preparó N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida del Ejemplo 161, paso 3.

**[00553]** LCMS (m/z +1) 427,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 12,39 (s, 1H), 11,66 (s, 2H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,01 – 0,84 (m, 4H).

**Ejemplo 163**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida (1020-163)




**[00554]** Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-

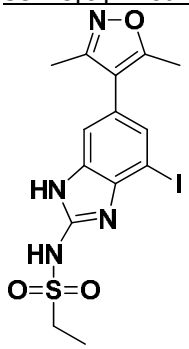
il)borónico de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida del Ejemplo 161, paso 3.

**[00555]** LCMS (m/z +1) 486,3. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 11,65 (s, 0H), 8,74 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (dt, J = 4,3, 2,9 Hz, 4H), 6,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,00 – 0,84 (m, 4H).

**Ejemplo 164**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida (1020-164)

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

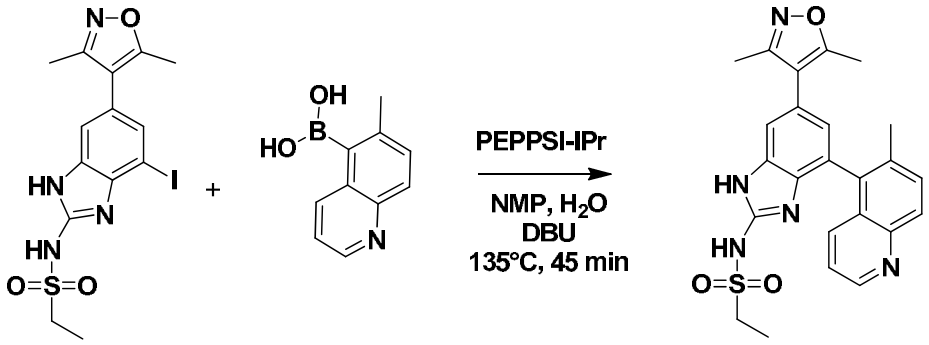



**[00556]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cloruro de etansulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00557]** LCMS (m/z +1) 447,0.

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

1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida

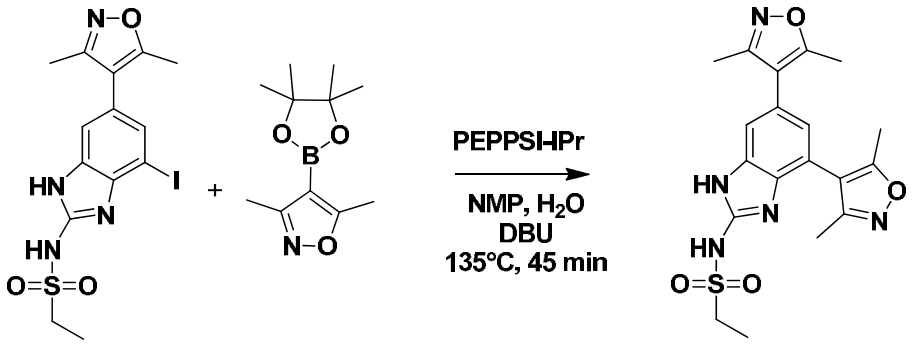



**[00558]** En un vial para microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida.

**[00559]** LCMS (m/z +1) 462,3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,60 (s, 2H), 8,83 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,5, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,95 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 165**

N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida (1020-165)

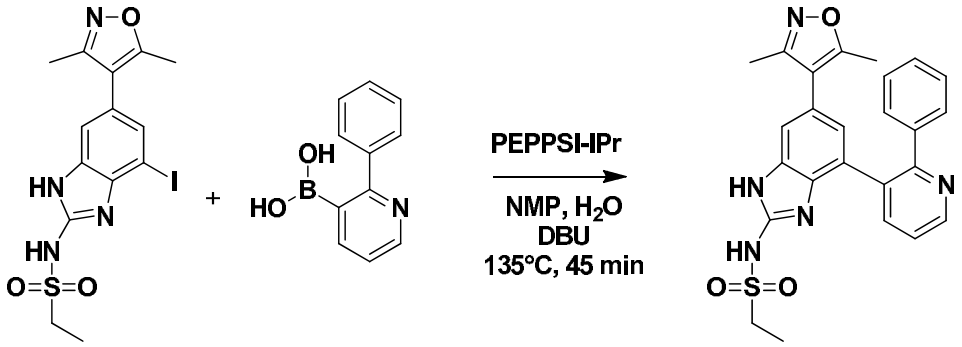



**[00560]** Se preparó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida, Ejemplo 164, paso 2.

**[00561]** LCMS (m/z +1) 416,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,97 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

**Ejemplo 166**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida (1020-166)




**[00562]** Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-

il)borónico de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etansulfonamida, Ejemplo 164, paso 2.

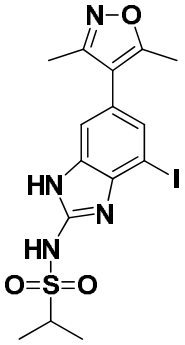
**[00563]** LCMS (m/z +1) 474,3.

**[00564]** $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,84 (s, 0H), 11,67 – 11,60 (m, 1H), 8,71 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 4H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,97 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 167**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida (1020-167)

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

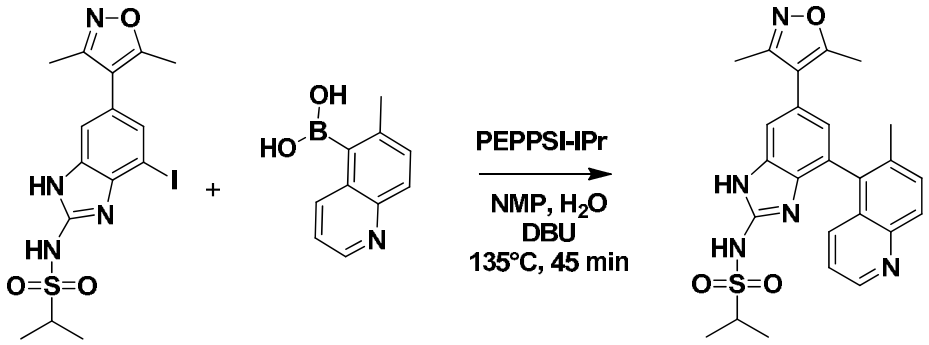



**[00565]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cloruro de propan-2-sulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00566]** LCMS (m/z +1) 461,1.

Paso 2: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida

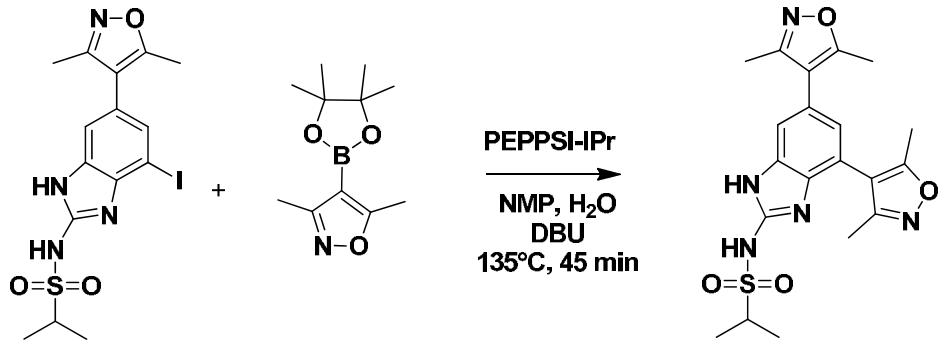



**[00567]** En un vial para microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (81,25 mg, 0,43 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida.

**[00568]** LCMS (m/z +1) 476,2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,69 (s, 2H), 8,87 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,09 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

**Ejemplo 168**

N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida (1020-168)

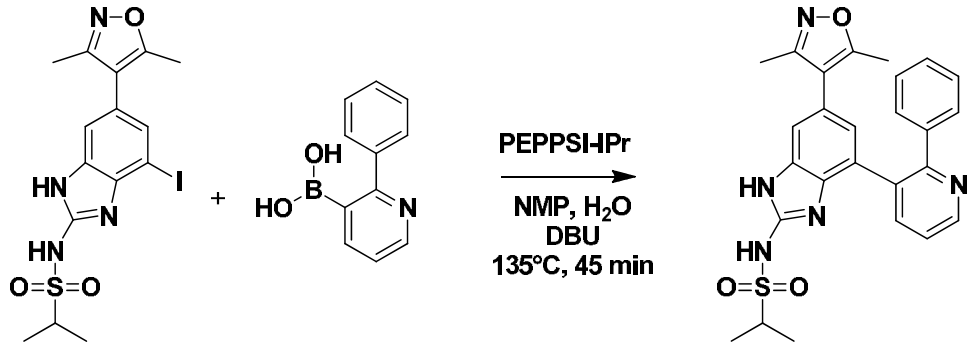



**[00569]** Se preparó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida usando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida, Ejemplo 167, paso 2.

**[00570]** LCMS (m/z +1) 430,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,97 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,13 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

**Ejemplo 169**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida (1020-169)




**[00571]** Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-

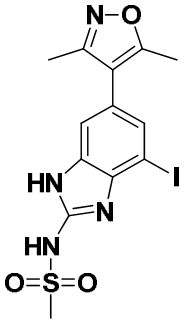
il)borónico de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-sulfonamida, Ejemplo 167, paso 2.

**[00572]** LCMS (m/z +1) 488,4. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,85 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (dt, J = 5,7, 2,2 Hz, 4H), 6,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,10 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

**Ejemplo 170**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-170)

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

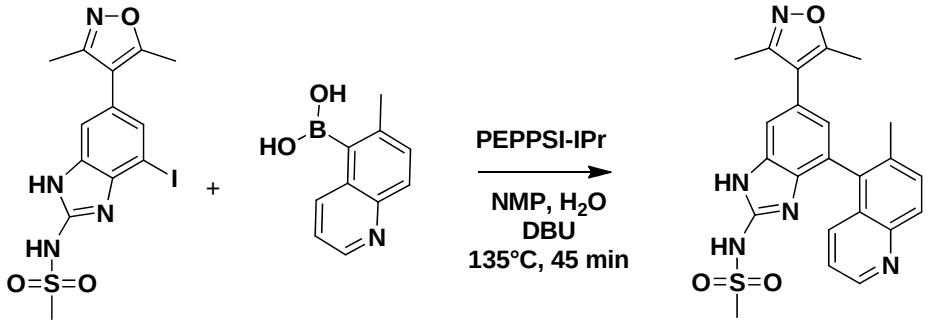



**[00573]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cloruro de metansulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00574]** LCMS (m/z +1) 433,0.

Paso 2: N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida

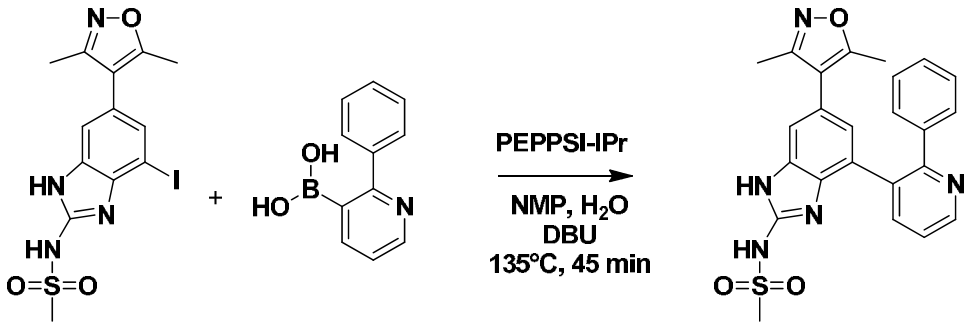



**[00575]** En un vial para microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (90 mg, 0,21 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (116,81 mg, 0,62 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, catalizador PEPPSI-IPr (4,73 mg, 0,01 mmol) y 15 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135℃ durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida.

**[00576]** LCMS (m/z +1) 448,2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,64 (s, 2H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (d, J = 1,4 Hz, 6H).

**Ejemplo 171**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-171)

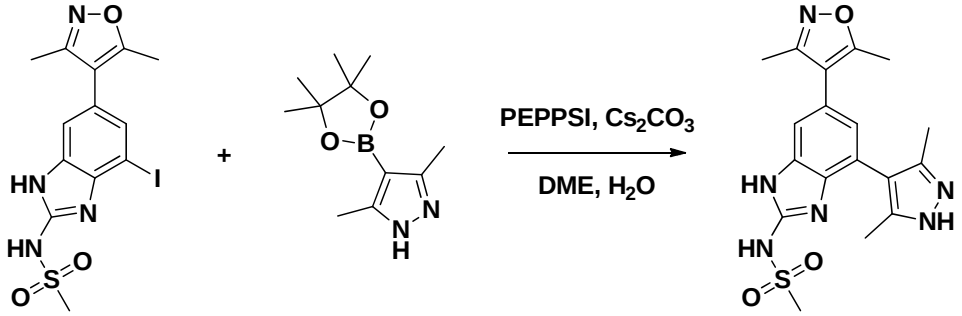



**[00577]** Se preparó N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-fenilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida usando ácido (2-fenilpiridin-3-il)borónico de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida, Ejemplo 170, paso 2.

**[00578]** LCMS (m/z +1) 460,3. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,90 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 7H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

**Ejemplo 172**

N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-172)



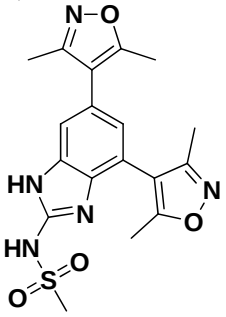

**[00579]** En un vial para microondas que contenía N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (50 mg,

0,12 mmol), PEPPSI (16 mg, 0,023 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (77 mg, 0,35 mmol), y carbonato de cesio (226 mg, 0,69 mmol) se agregó 2 mL de DME y 1 mL de agua DI. El vial se colocó en un microondas y se calentó a 130°C durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar N-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida.

**[00580]** $C_{18}H_{20}N_6O_3S$. MS. m/z 401,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 6H).

**Ejemplo 173**

Preparación de N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-173)




**[00581]** Se sintetizó N-(4,6-bis(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida de manera similar a **GS-649556**, reemplazando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol.

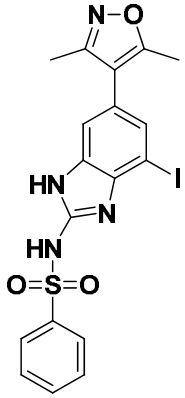
**[00582]** $C_{18}H_{19}N_5O_4S$. MS m/z 402,1 (M+1),1H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d

7,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

**Ejemplo 174**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencensulfonamida (1020-174)

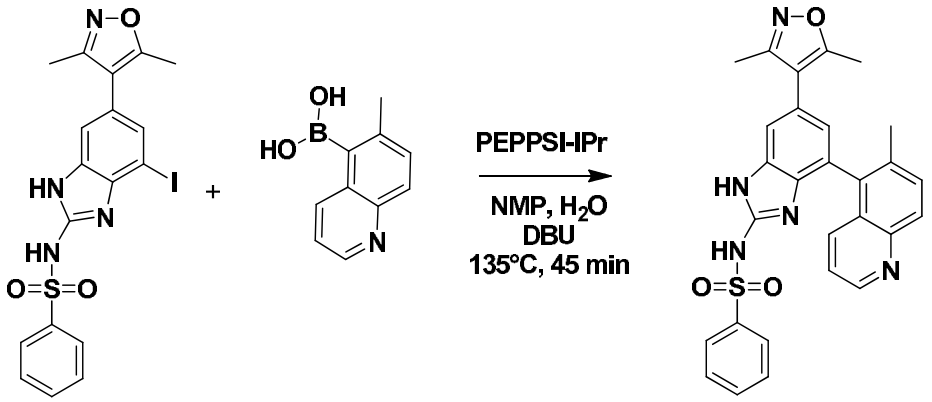
Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencensulfonamida



**[00583]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencensulfonamida se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cloruro de bencensulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00584]** LCMS (m/z +1) 495,1.

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



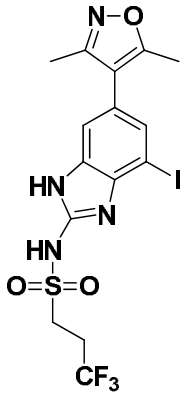

**[00585]** En un vial para microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencensulfonamida (50 mg, 0,11 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (83,81 mg, 0,45 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,67 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (7,64 mg, 0,01 mmol) y 9 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencensulfonamida.

**[00586]** LCMS (m/z +1) 510,3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,90 (s, 2H), 8,84 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (dt, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

**Ejemplo 175**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamida (1020-175)

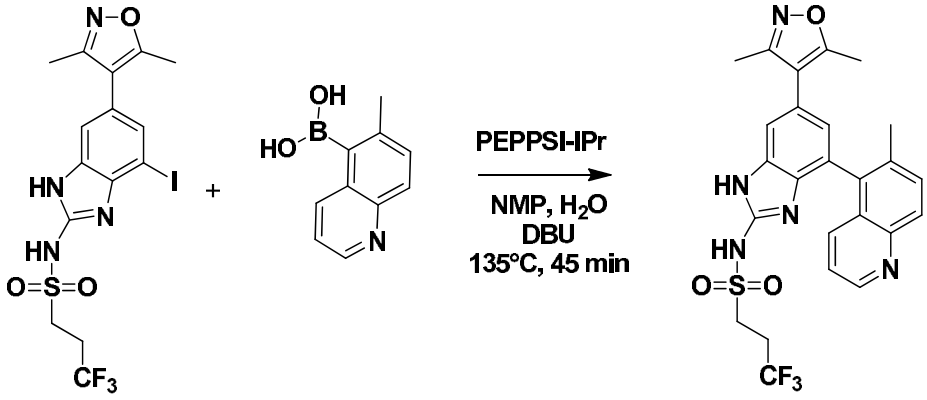
Paso 1: Preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamida



**[00587]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamida se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cloruro de 3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00588]** LCMS (m/z +1) 515,0.

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




**[00589]** En un vial para microondas se combinaron N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamida (50 mg, 0,1 mmol), ácido 6-metilquinolin-5-ilborónico (72,73 mg,

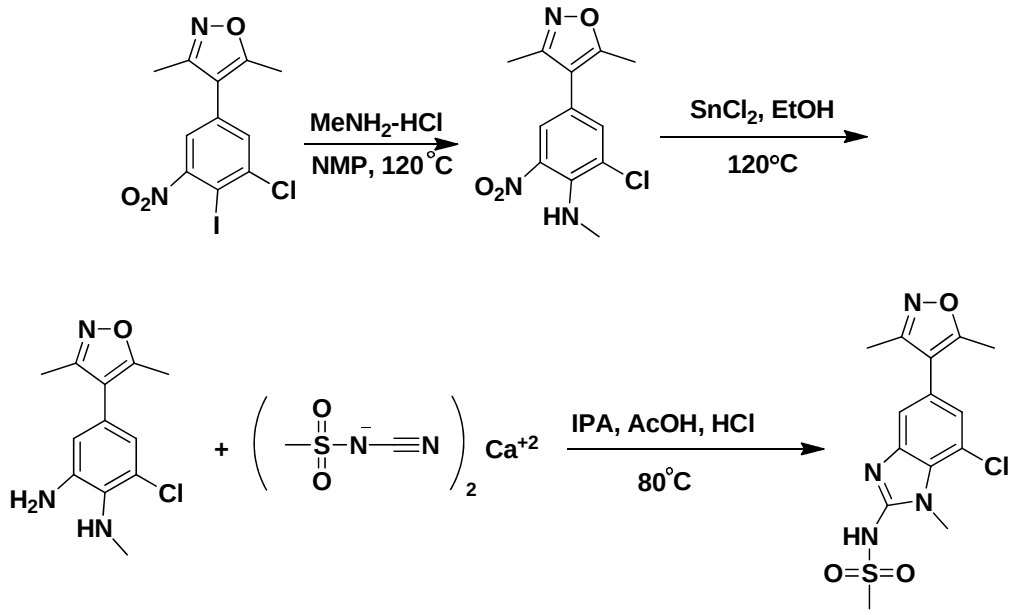
0,39 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,09 ml, 0,58 mmol), catalizador PEPPSI-IPr (6,63 mg, 0,01 mmol) y 9 mL de NMP / $H_2O$ (2:1 en volumen) y se calentó a 135°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso, luego se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo primero mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc como eluyente) seguida por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,3,3-trifluoropropan-1-sulfonamida.

**[00590]** LCMS (m/z +1) 530,3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,87 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 2,71 – 2,59 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). $^{19}$F RMN (376 MHz, DMSO-d6) d -64,98 (t, J = 11,1 Hz).

**Ejemplo 176**

N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-176)

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




**[00591]** Se colocó 4-(3-cloro-4-iodo-5-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (4 g, 10,57 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) en un recipiente sellado. A esto se agregó clorhidrato de metilamina (1,43 g, 21,13 mmol) y trietilamina (5,89 ml, 42,27 mmol). El recipiente se tapó y se agitó a 120°C durante 1 día. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla cruda se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso y se extrajo 3x con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina como un aceite color rojo muy oscuro.

**[00592]** LCMS (m/z +1) 281,9

Paso 2: Preparación de 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbencen-1,2-diamina

**[00593]** Se mezcló 2-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metil-6-nitroanilina (3,3 g, 11,7 mmol), cloruro estannoso (6,66 g, 35,1 mmol) en 100mL

de etanol en un recipiente para presión sellado y se calentó a 120°C durante 1 hora. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente antes de volcarse sobre EtOAc/NaOH 1N en agitación durante 20 minutos. La reacción luego se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con NaOH 1N, agua 2x y salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, con Hex / EtOAc como eluyente para dar 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbencen-1,2-diamina como un sólido color amarillo oscuro.

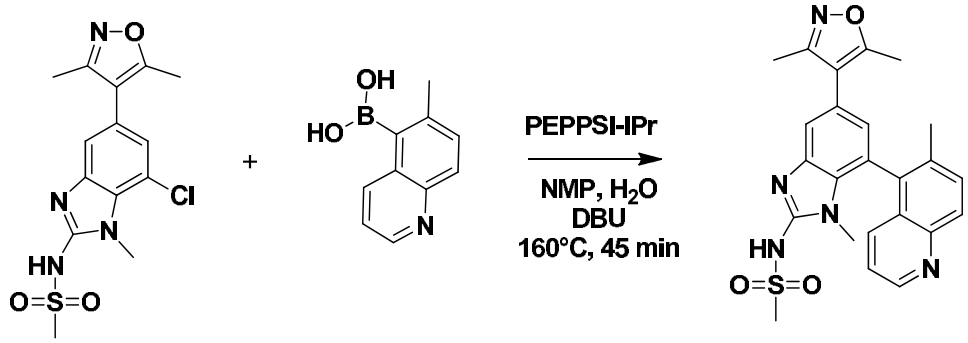
**[00594]** LCMS (m/z +1) 252,2

Paso 3: Preparación de N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida from 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbencen-1,2-diamina

**[00595]** La preparación de N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida a partir de 6-cloro-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-metilbencen-1,2-diamina (420 mg, 1,67 mmol) se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando cianamida de metansulfonilo, Ejemplo 161, pasos 1-2.

**[00596]** LCMS (m/z +1) 355,1

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



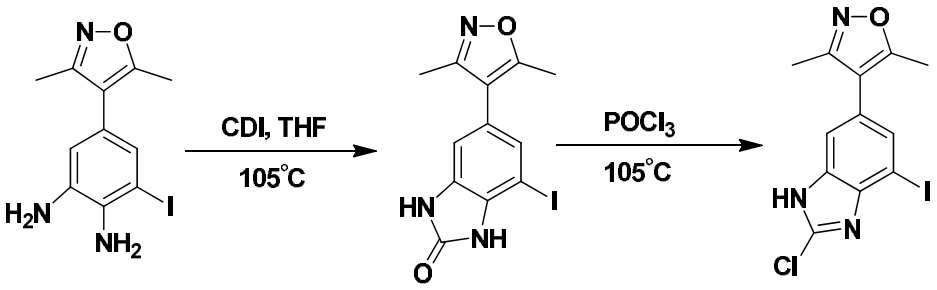

**[00597]** La preparación de N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida se llevó a cabo de manera similar a la preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)ciclopropansulfonamida usando N-(7-cloro-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida como material de partida y calentando la reacción a 160 °C durante 45 minutos.

**[00598]** LCMS (m/z +1) 462,3. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,96 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (d, J = 8,4 Hz, 6H).

**Ejemplo 177**

N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (1020-177)

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




**[00599]** Se agregó 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (2,5 g, 7,6 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,71 g, 16,72 mmol) a tetrahidrofurano (75 ml) en un recipiente sellado y se calentó a 105°C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió, luego se diluyó en EtOAc / $H_2O$ y se extrajo 4x con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, luego se trituró con una cantidad mínima de EtOAc y se filtró para dar un sólido. El proceso se repitió y los sólidos se combinaron para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

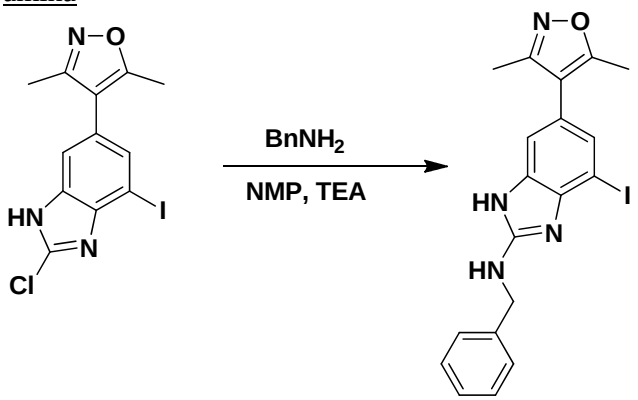
**[00600]** LCMS (m/z +1) 356,0.

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

**[00601]** Se colocó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (4,5 g, 12,67 mmol) en 100 mL de $POCl_3$ y se calentó a 105°C durante la noche. Al día siguiente el $POCl_3$ se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante luego se incluyó en una mezcla azeotrópica 2x con DCM para dar un sólido color marrón amarillento. La mezcla cruda se diluyó en EtOAc y agua y se extrajo 3x con EtOAc. Los materiales orgánicos se lavaron con agua, luego bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. Los materiales orgánicos luego se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar 4-(2-cloro-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00602]** LCMS (m/z +1) 374,0 / 376,0.

Paso 3: N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina



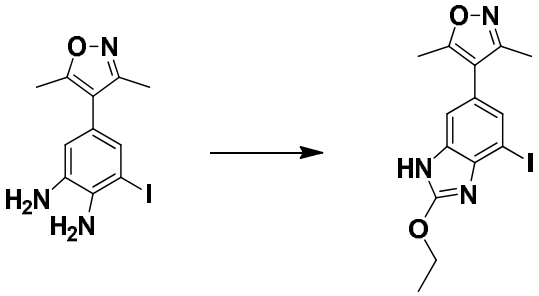

**[00603]** Se disolvió 4-(2-cloro-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (800 mg, 2,14 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (25 ml) y a esto se agregó bencilamina (1,88 ml, 17,14 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,17 mmol). La reacción se selló en un recipiente de presión y se calentó a 120°C durante 1 día. Luego la reacción se enfrió, se diluyó en EtOAc / cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio 2x, agua 2x, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de evaporarse hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando Hex / EtOAc como eluyente para dar N-bencil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-amina.

**[00604]** .LCMS (m/z +1) 445,1. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,34 (ddd, J = 33,2, 23,7, 7,0 Hz, 5H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

**Ejemplo 178**

4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-178)

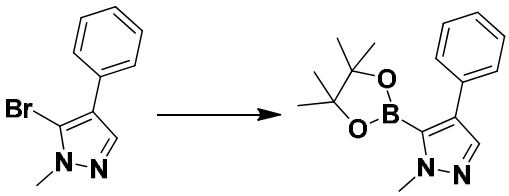
Paso 1:



**[00605]** Se disolvió 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-iodobencen-1,2-diamina (1g, 3 mmol) en ortocarbonato de tetraetilo (2 mL). La mezcla de reacción luego se calentó a 130°C durante la noche. El solvente luego se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía Combi-Flash en columna para dar 1,1g de 4-(2-etoxi-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00606]** $C_{14}H_{14}N_3O_2$. 384,1 (M+1).

Paso 2:

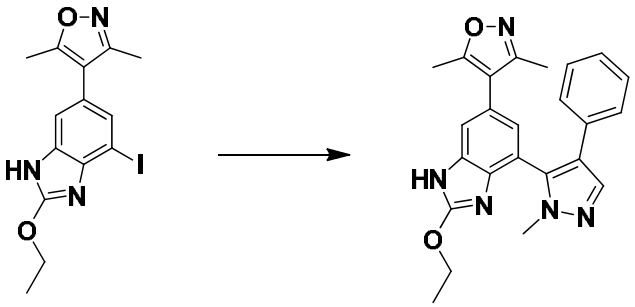


**[00607]** Se agregó pinacoléster de ácido 5-bromo-1-metil-4-fenil-1H-pirazol (87 mg, 0,37 mmol) y 3,5-Dimetilisoxazol-4-borónico (373 mg, 1,47 mmol) a 1,4-dioxano (2 ml). A la mezcla precedente se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (27 mg, 0,037 mmol) y acetato de potasio (181 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50ml x2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía Combi-Flash en

columna (el producto eluyó a EtOAc/Hexano 45%) para dar 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

**[00608]** $C_{16}H_{21}BN_2O_2$. 285,3 (M+1).

Paso 3:



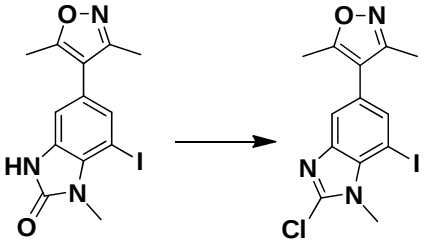
**[00609]** Se agregó 4-(2-etoxi-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (100 mg , 0,26 mmol) y 1-metil-4-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (37 mg, 0,13 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla precedente se agregó PEPPSI-Ipr (18 mg, 0,026 mmol) y $Cs_2CO_3$ (127 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-etoxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00610]** $C_{24}H_{23}N_5O_2$. 414,5 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,18 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 179**

4-(2-isopropoxi-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-179)

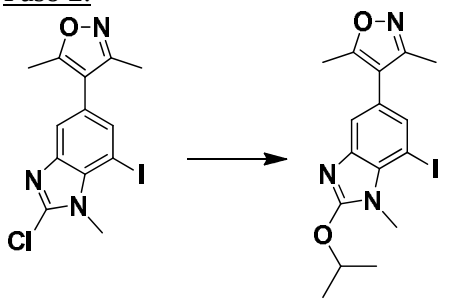
Paso 1:



**[00611]** Se agregó 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (48mg, 0,13 mmol) a $POCl_3$ (0,1 mL) en un balón y se calentó a 80°C durante la noche. El $POCl_3$ luego se evaporó; el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró, y luego se evaporó. El residuo se secó con bomba de alto vacío para dar 69 mg de 4-(2-cloro-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo.

**[00612]** $C_{13}H_{11}ClN_3O$. 388,1 (M+1).

Paso 2:

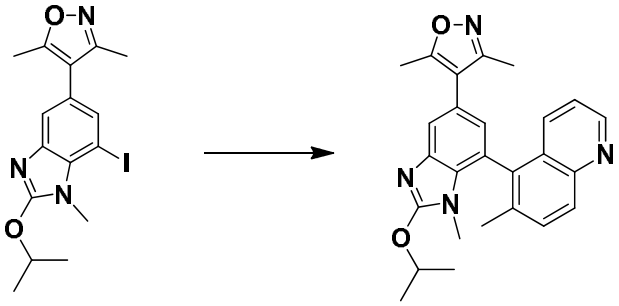


**[00613]** Se disolvió 4-(2-cloro-7-iodo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (46mg, 0,12 mmol) en isopropanol (2 mL), a la solución se agregó isoproponóxido de sodio (195mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2h. El solvente luego se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 14mg de 4-(7-iodo-2-isopropoxi-1-metil-1H-

benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00614]** $C_{16}H_{18}IN_3O_2$. 412,1 (M+1).

Paso 3:

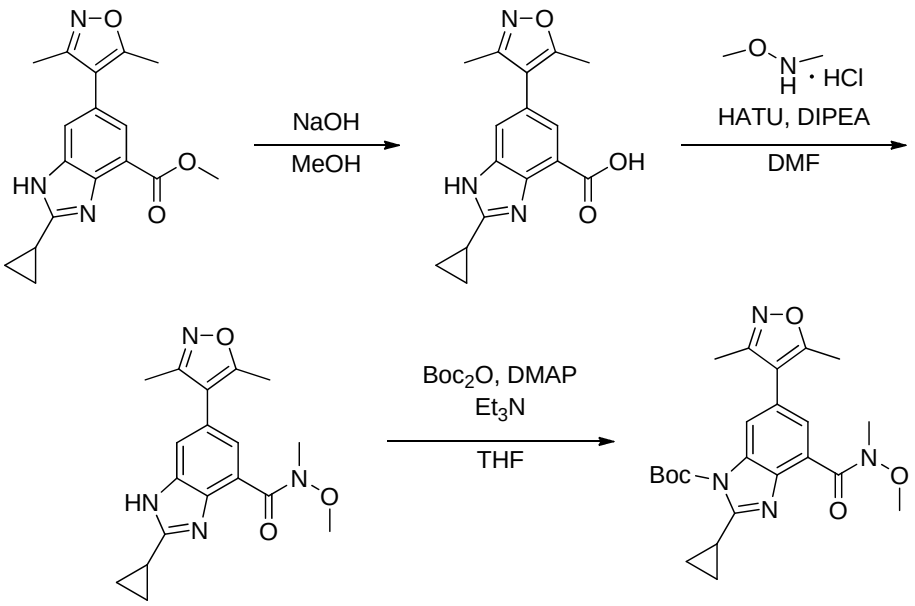


**[00615]** Se agregó 4-(7-iodo-2-isopropoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (13mg, 0,03 mmol) y ácido (6-metilquinolin-5-il)borónico (26 mg, 0,14 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla precedente se agregó PEPPSI-Ipr (3 mg, 0,004 mmol) y $Cs_2CO_3$ (52 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 4-(2-isopropoxi-1-metil-7-(6-metilquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00616]** $C_{26}H_{26}N_4O_2$. 427,5 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,72 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,37-1,34 (m, 6H).

**Ejemplo 180**

(4-clorofenil)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-180)




Paso 1:

**[00617]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,61 mmol) del Ejemplo 101, paso 4, en MeOH (5 mL) y NaOH (2M, 1,6 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se neutralizó a pH-7 con HCl 1N y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío para dar ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (329 mg, 69%) como un polvo blanco.

Paso 2:

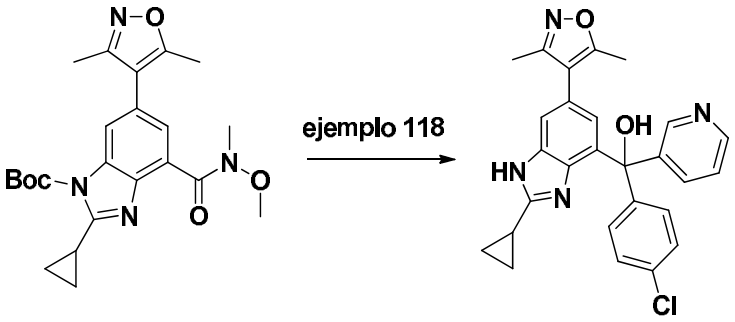
**[00618]** Se mezcló ácido 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (284mg, 0,95mmol) en DMF (10 mL) con HATU (581mg, 2 mmol) durante 15 minutos, luego se agregó sal HCl de N,O-dilmetilhidroxilamina (0,28g, 3 mmol) y trietilamina (0,53ml, 4 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo nuevamente con EtOAc 4 veces, se evaporó el solvente orgánico, se purificó con columna Combi-Flash, y el producto se eluyó con EtOAc 100%, con

rendimiento cuantitativo de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida.

Paso 3:

**[00619]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (500mg, 1,47mmol) en THF, a la solución se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (641mg, 2,94 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,77ml, 4,14 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (36mg, 0,29 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se completó. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se evaporó el solvente orgánico, se purificó con columna Combi-Flash. El producto se eluyó con EtOAc/Hexano 70% para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (563 mg, 87%) como un sólido blanco.

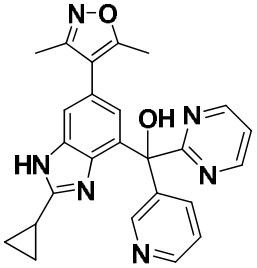
Pasos 4 y 5:




**[00620]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando cloruro de 4-clorofenilmagnesio en lugar de cloruro de fenilmagnesio. $C_{27}H_{23}ClN_4O_2$ 471,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,61 (dd, $J$ = 15,4, 3,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, $J$ = 8,6 Hz, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (d, $J$ = 27,1 Hz, 5H).

**Ejemplo 181**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-181)

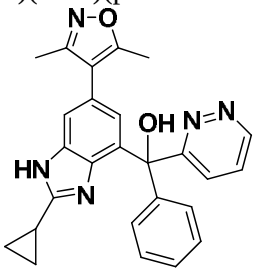


**[00621]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando bromuro de 3-piridilmagnesio en lugar de cloruro de fenilmagnesio en el Paso 1 y 2-pirimidinillitio en el Paso 2.

**[00622]** $C_{25}H_{22}N_6O_2$ 439,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,90 (d, $J$ = 4,9 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,69 – 8,57 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,54 (dd, $J$ = 10,6, 5,7 Hz, 4H), 6,84 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (d, $J$ = 28,3 Hz, 4H).

**Ejemplo 182**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridazin-3-il)metanol (1020-182)

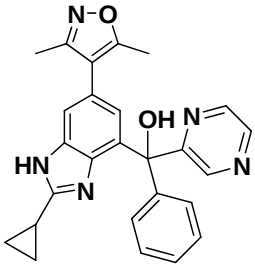


**[00623]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando 2-piridazinlitio en el Paso 2.

**[00624]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,32 – 9,14 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,31 (s, 4H).

**Ejemplo 183**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirazin-2-il)metanol (1020-183)

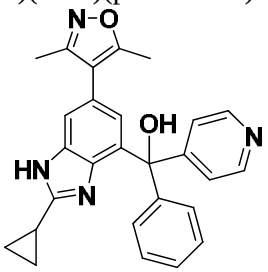



**[00625]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando 2-pirazinlitio en el Paso 2.

**[00626]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,05 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 8,64 – 8,52 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 6H), 6,78 (d, $J$ = 1,8 Hz, 1H), 2,60 (br, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,34 (d, $J$ = 24,7 Hz, 4H).

**Ejemplo 184**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(piridin-4-il)metanol (1020-184)



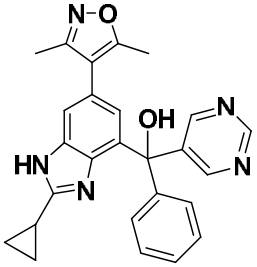

**[00627]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando 4-piridinillitio en el Paso 2.

**[00628]** $C_{27}H_{24}N_4O_2$ 438,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,70 – 8,64 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 3H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,55 (m, 1H) 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,32 (br, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,25 (br, 2H).

**Ejemplo 185**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol (1020-185)

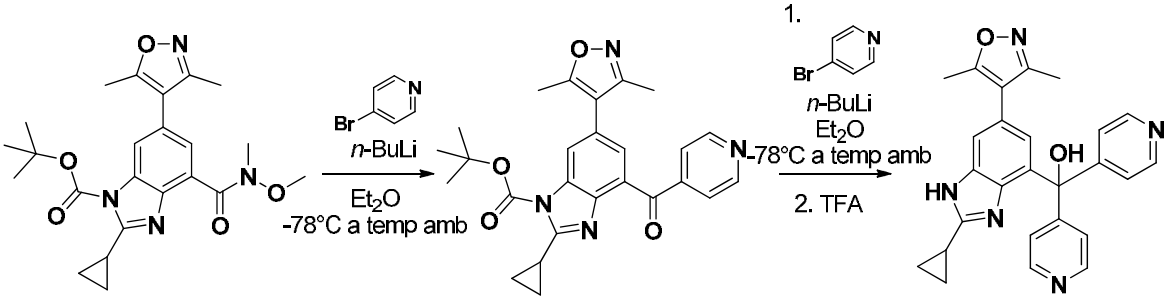



**[00629]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-5-il)metanol de manera similar al Ejemplo 112 usando 5-pirimidinillitio en el Paso 2.

**[00630]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ 438,2 (M+1),1H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,15 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,47 – 7,23 (m, 6H), 6,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 24,4 Hz, 4H).

**Ejemplo 186**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanol (1020-186)



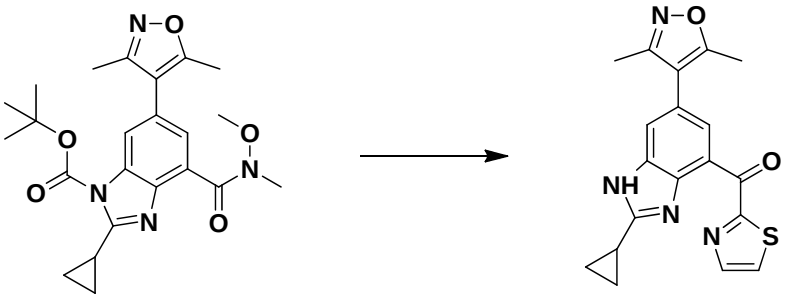

**[00631]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-4-il)metanol usando 4-bromopiridina en éter de manera similar al Ejemplo 112, pasos 1-2.

**[00632]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$. MS. 438,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,82 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 7,90 (d, $J$ = 5,2 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,56 (td, $J$ = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 2H).

**Ejemplo 187**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-187)

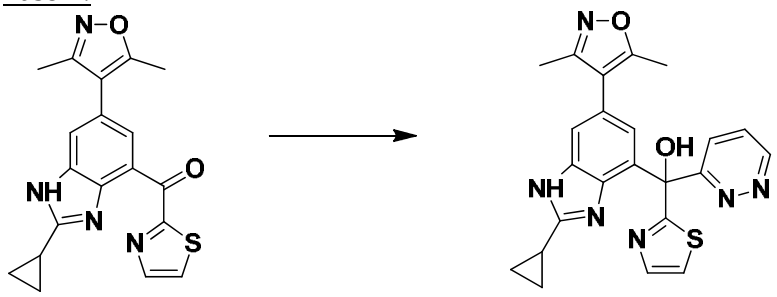
Paso 1:




**[00633]** Se disolvió tiazol (0,35g, 4mmol) en 5ml de THF, se colocó el recipiente de la reacción en un baño de hielo seco-acetona a -78$^o$C, a la solución traslúcida se agregó nBuLi (2,55ml, 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1h, luego se agregó la solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en 2ml de THF a la mezcla de reacción precedente a -

78°C. La temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La reacción se detuvo con agua, se evaporó el solvente, el residuo se purificó con Combi-Flash para dar 500mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanona.

Paso 2:




**[00634]** Se disolvió piridazina (52mg, 0,65 mmol) en 2ml de THF, se colocó el recipiente de la reacción en un baño de hielo seco-acetona a -78°C, a la solución traslúcida se agregó TMP-MgCl-LiCl (0,365 ml, 1,0 M en Hexano/tolueno), la temperatura se dejó elevar a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, a la mezcla de reacción se agregó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanona (50mg, 0,1 mmol) en THF a 0°C y se agitó durante 1h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se evaporó el solvente orgánico, luego se purificó por HPLC preparativa. Luego se agregó 1mL de TFA a la fracción de HPLC de producto puro y se evaporó el solvente a 50°C, el residuo se purificó nuevamente con HPLC preparativa para dar 13mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol.

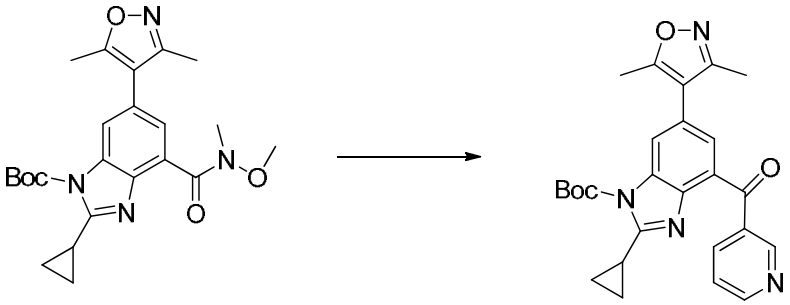
**[00635]** $C_{23}H_{20}N_6O_2S$. 445,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,29–9,17 (m, 1H), 8,07–7,82 (m, 2H), 7,73 (d, J = 3,2 Hz,

1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,63 (tt, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64–1,47 (m, 2H), 1,50–1,32 (m, 2H).

**Ejemplo 188**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-188)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

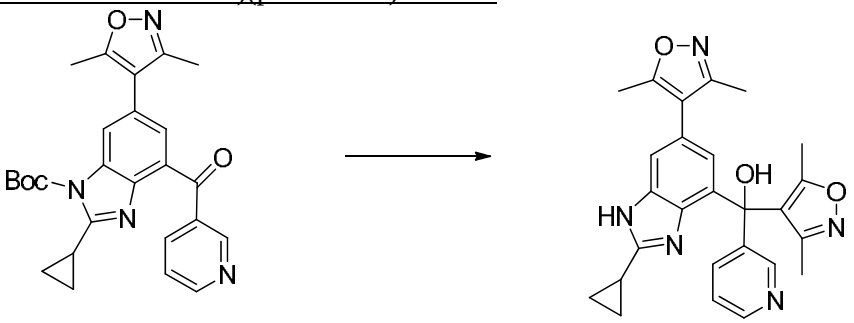



**[00636]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 0,68 mmol) en THF (30 mL) se agregó una solución de 3-piridinilMgCl (2eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A la solución se agregó 3-piridinilMgCl (2eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregaron otros 0,25 mmol de 3-piridinilMgCl y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó $NH_4Cl$ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-100%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[00637]** $C_{26}H_{26}N_4O_4$. MS. m/z 459,0. $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 8,92 (dd,

*J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 8,79 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 2,76 (ddd, *J* = 8,0, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,73 (s, 9H), 1,08 – 0,95 (m, 4H).

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

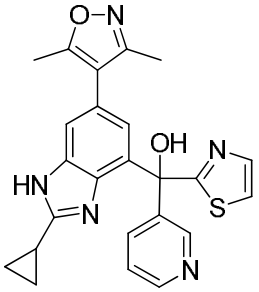



**[00638]** A una solución de 3,5-dimetilisooxazol (446 mg, 2 mmol) en THF (5 mL) se agregó butillitio ( 96 mg, 1,5 mmol, 1,6 M en THF) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. A la solución se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-nicotinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (69 mg, 0,15 mmol) en THF (3 mL) a -78 ºC y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5h. Se agregó $H_2O$ (0,5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20h. Se agregó EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ 0-5%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3,5-dimetilisoxazol-4-il)(piridin-3-il)metanol.

**[00639]** $C_{26}H_{25}N_5O_3$. MS m/z 456,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,59 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J* = 8,1, 2,3, 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,17 – 1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 189**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-189)

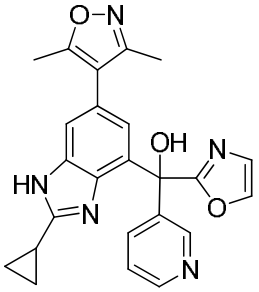


**[00640]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol usando tiazol de manera similar al Ejemplo 188.

**[00641]** (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)(tiazol-2-il)metanol: $C_{24}H_{21}N_5O_2S$. MS m/z 444,1 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H).

**Ejemplo 190**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol (1020-190)



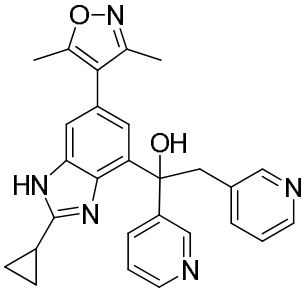
**[00642]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol usando oxazol de manera similar al Ejemplo 188.

**[00643]** (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol: $C_{24}H_{21}N_5O_3$. MS m/z 428,1 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,66 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,52 – 8,41 (m, 1H), 8,10 – 7,84 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H).

**Ejemplo 191**

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol (1020-191)




**[00644]** Se sintetizó 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol usando 3-picolina de manera similar al Ejemplo 188.

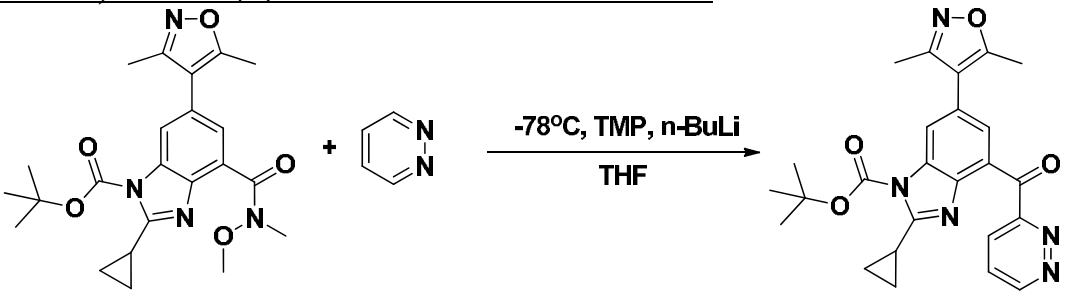
**[00645]** 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1,2-di(piridin-3-il)etanol: $C_{27}H_{25}N_5O_2$. MS m/z 452,1 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,77 – 8,63 (m, 2H), 8,55 – 8,44 (m, 2H), 8,14 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (ddd, *J* = 15,5, 8,2, 5,4 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 10,0, 1,3 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,50 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 1,32 (td, *J* = 6,9, 6,3, 3,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 192**

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

metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-192)

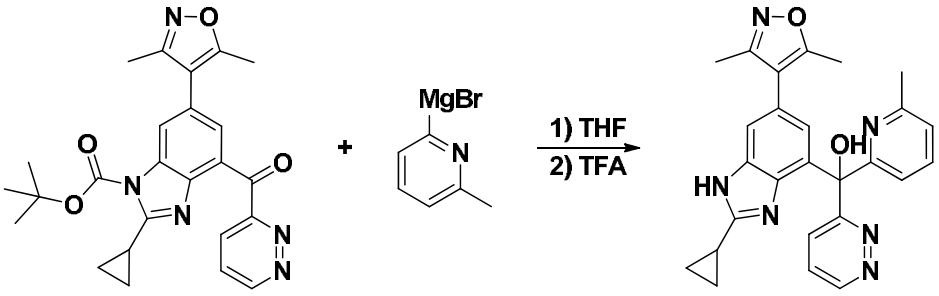
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00646]** En un recipiente secado a la llama que contenía THF y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,6 mL, 9,6 mmol.) a -78°C, se agregó n-BuLi (5,9 mL, 9,5 mmol, 1,6 M) por goteo. Luego de 15 minutos de agitación, se agregó piridazina (0,66 mL, 9,1 mmol). La solución se dejó agitar durante 15 minutos, y luego se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,1 mmol). La solución se dejó agitar durante 30 minutos, luego se retiró del baño de enfriamiento para calentarse a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (270 mg, 52% de rendimiento).

**[00647]** $C_{25}H_{25}N_5O_4$. MS. m/z 460,5 (M+1).

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

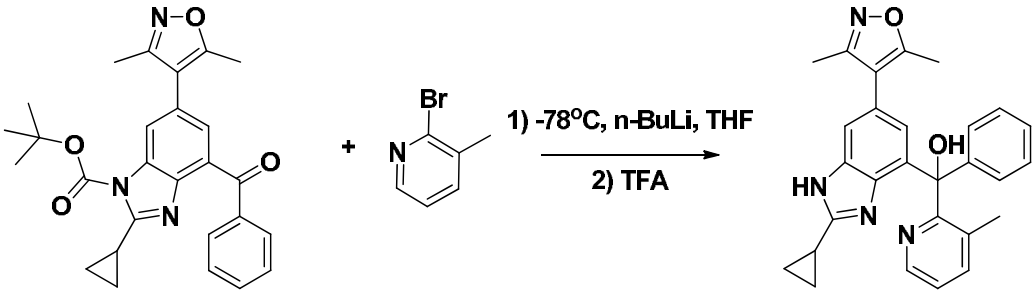



**[00648]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(piridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmol) se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (1,3 mL, 0,33 mmol, 0,25 M). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridazin-3-il)metanol.

**[00649]** $C_{26}H_{24}N_6O_2$. MS. m/z 443,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 9,09 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,1 Hz, 4H).

**Ejemplo 193**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-193)

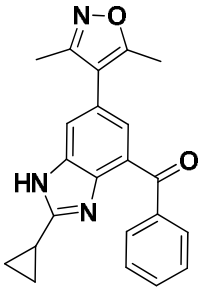



**[00650]** Usando el intermediario del Ejemplo 112, paso 1, en un recipiente secado a la llama que contenía THF y 2-bromo-3-metilpiridina (56 mg, 0,33 mmol) se agregó n-BuLi (0,41 mL, 6,6 mmol) por goteo a -78°C. La solución se dejó agitar durante 15 minutos, y luego se agregó 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en 2 mL de THF. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol.

**[00651]** $C_{28}H_{26}N_4O_2$. MS. m/z 451,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,39 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 18,5 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H).

**Ejemplo 194**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona (1020-194)

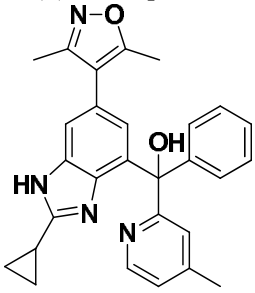


**[00652]** Se obtuvo (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)metanona del Ejemplo 193. En este caso, el material de partida desprotegido se recuperó y se caracterizó.

**[00653]** $C_{22}H_{19}N_3O_2$. MS. m/z 358,4 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J* = 18,5, 11,1 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H).

**Ejemplo 195**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-195)

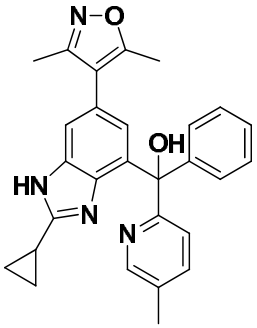


**[00654]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol de manera similar al Ejemplo 193, reemplazando 2-bromo-3-metilpiridina por 2-bromo-4-metilpiridina.

**[00655]** $C_{28}H_{26}N_4O_2$. MS. m/z 451,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 8,33 (d, *J* = 37,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 51,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,03 (m, 8H), 6,78 (d, *J* = 63,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 0,95 (s, 4H).

**Ejemplo 196**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-196)

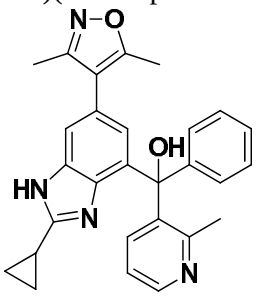


**[00656]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol de manera similar al Ejemplo 193, reemplazando 2-bromo-3-metilpiridina por 2-bromo-5-metilpiridina.

**[00657]** $C_{28}H_{26}N_4O_2$. MS. m/z 451,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,33 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,19 (m, 7H), 6,33 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,11 (dd, *J* = 18,3, 7,0 Hz, 4H).

**Ejemplo 197**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanol (1020-197)

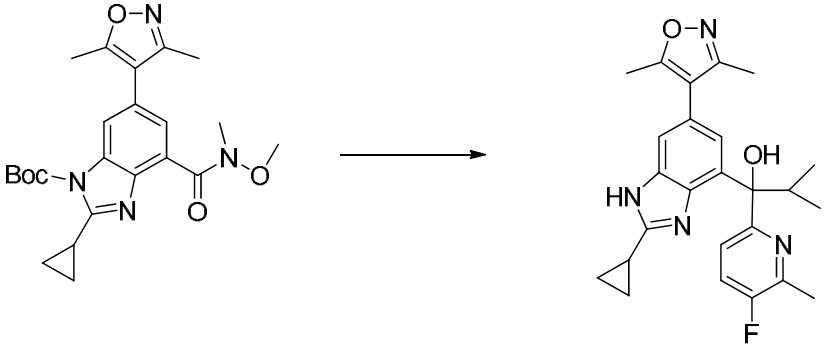


**[00658]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2-metilpiridin-3-il)(fenil)metanol de manera similar al Ejemplo 193, reemplazando 2-bromo-3-metilpiridina por 3-bromo-2-metilpiridina.

**[00659]** $C_{28}H_{26}N_4O_2$. MS. m/z 451,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, dmso) d 8,33 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (dt, *J* = 16,0, 7,6 Hz, 5H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,10 – 0,89 (m, 4H).

**Ejemplo 198**

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (1020-198)




Paso 1:

**[00660]** A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridina (345 mg, 1,82 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó iPrMgCl/LiCl (0,187 g, 1,8 mmol, 1M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. A la solución se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,227 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con $NH_4Cl$ acuoso y salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatogra-

fía en columna sobre gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-10%), luego EtOAc en hexano 0-60%) para dar el intermediario cetona (30 mg) que se disolvió en 2-metil-THF (2 mL) para la siguiente reacción.

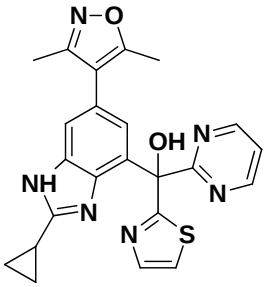
Paso 2:

**[00661]** A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-piridina (93 mg, 0,49 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó iPrMgCl/LiCl (50 mg, 0,49 mmol, 1M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. A la solución se agregó la solución de cetona preparada previamente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con $NH_4Cl$ acuoso y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-10%, luego EtOAc en hexano 0-60%s) para dar el producto protegido con N-Boc que se disolvió en THF (2 mL), TFA (2 mL) y agua (0,1 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol.

**[00662]** $C_{25}H_{27}FN_4O_2$. MS m/z 435,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 7,72 (ddd, *J* = 8,7, 3,6, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 3,18 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,67 (tt, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,51 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,40 (dddd, *J* = 14,2, 7,4, 5,6, 3,9 Hz, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 199**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-199)

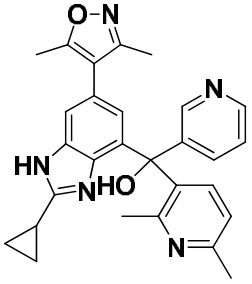


**[00663]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tiazol-2-il)metanol de manera similar al Ejemplo 198.

**[00664]** $C_{23}H_{20}N_6O_2S$. 445,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,55–1,53 (m, 2H), 1,44–1,42 (m, 2H).

**Ejemplo 200**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanol (1020-200)



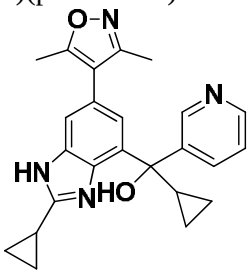
**[00665]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 198.

**[00666]** $C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,31 (bs, 1H), 6,88

(bs, 2H), 6,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,13-1,01 (m, 4H).

**Ejemplo 201**

ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-201)

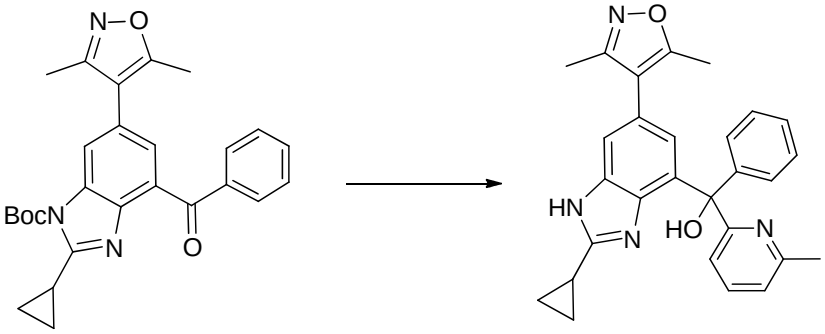


**[00667]** Se sintetizó ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 198.

**[00668]** $C_{24}H_{24}N_4O_2$. 401,1 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,2, 6,4 Hz, 1H), 8,42 (tt, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 4H).

**Ejemplo 202**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (1020-202)



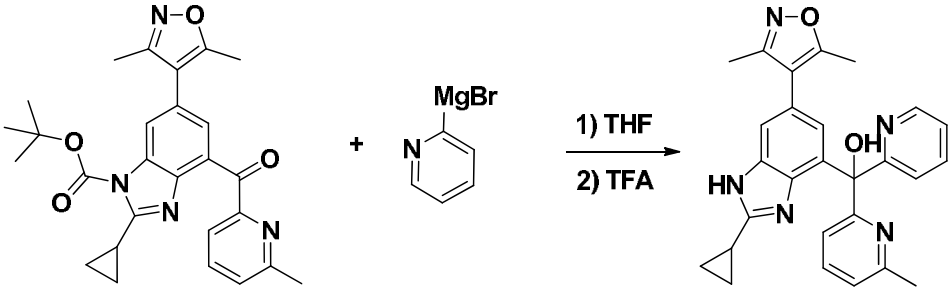
**[00669]** En un recipiente que contenía 4-benzoil-2-ciclopropil-6-(3,5-

dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (5 mL) y a esto se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,6 mL, 0,66 mmol, 6 equiv., 0,25 M en THF, Rieke Metals). Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(fenil)metanol (como racemato).

**[00670]** LCMS (m/z +1) 467,23

**Ejemplo 203**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-203)




**[00671]** En un recipiente secado a la llama que contenía THF y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpicolinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (45 mg, 0,095 mmol) se agregó bromuro de (piridin-2-il)magnesio (2,3 mL, 0,57 mmol). La solución se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos.

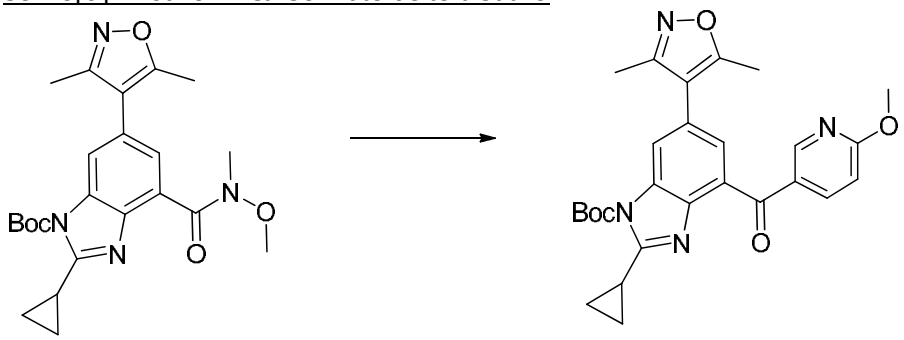
La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00672]** $C_{27}H_{25}N_5O_2$. MS. m/z 452,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,51 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,80 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,18 (dd, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H).

**Ejemplo 204**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-204)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

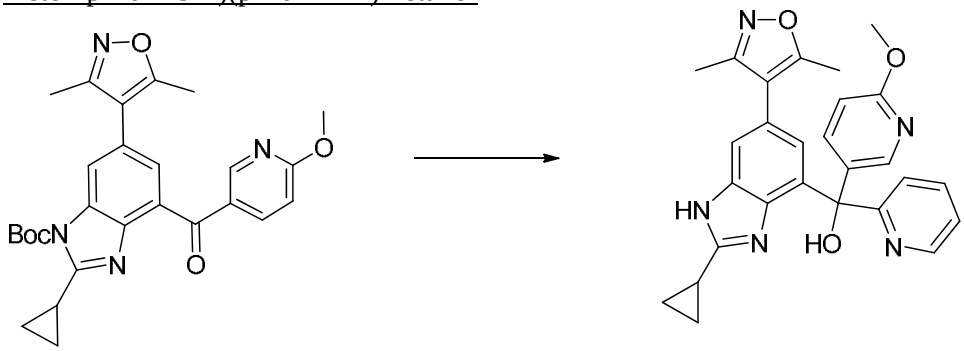



**[00673]** Un recipiente que contenía 5-bromo-2-metoxipiridina (705 µL, 5,45 mmol, 4 equiv.) y MeTHF (10 mL) se enfrió a -78 °C antes de agregar BuLi (3,41 mL, 5,45 mmol, 4 equiv.). Luego de 30 min, se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,36 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (4 mL) a la mezcla de reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$,

se filtró y se concentró hasta secar. Se sometió a cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (325 mg, 49%, 7/3 EtOAc/ Hex).

**[00674]** LCMS (m/z+1) 489,48

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol



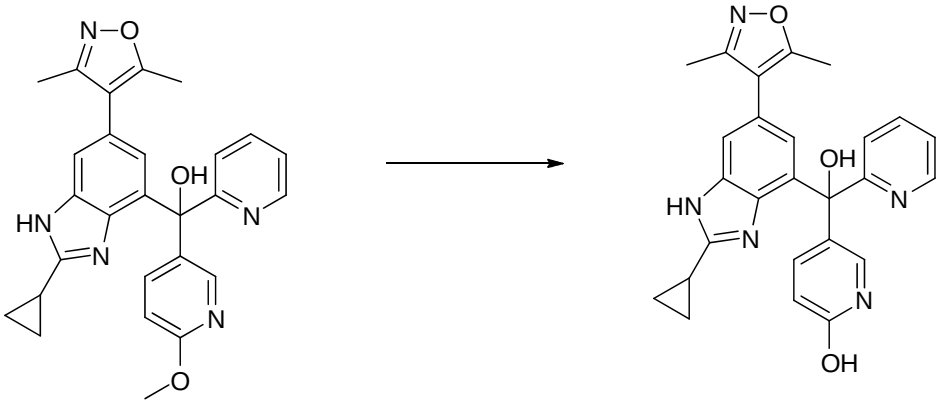

**[00675]** En un recipiente que contenía 2-bromopiridina (110 µL, 1,15 mml, 8 equiv.) se agregó MeTHF (5 mL) y a esto se agregó BuLi (720 µL, 1,15 mmol, 8 equiv.) lentamente a -78 ℃. Luego de 45 minutos, se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metoxinicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ML) lentamente a la reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (como racemato).

**[00676]** LCMS (m/z +1) 468,23. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,62 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H),

7,64 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,67 – 2,49 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 2H), 1,45 – 1,26 (m, 2H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -78,08.

**Ejemplo 205**

5-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (1020-205)




**[00677]** En un vial para microondas que contenía (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metoxipiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (35 mg, 0,075 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (5 mL) y a esto se agregó HCI (1 mL, 1N). La reacción se calentó a 100 ℃ durante 30 min. Una vez completa, la reacción se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener 5-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)piridin-2-ol (como racemato).

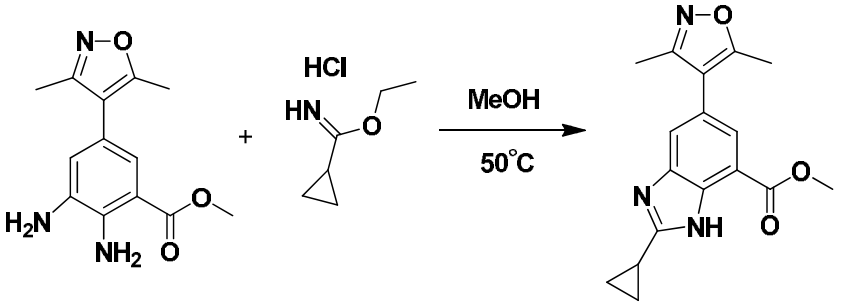
**[00678]** $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,61 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 2H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,65 (s, 2H),

2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,63 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,17 (m, 2H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,94.

**Ejemplo 206**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-206)

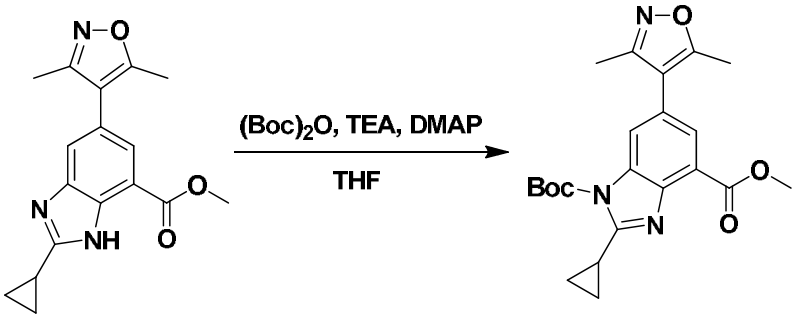
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo




**[00679]** Se agregó 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (10 g, 0,038 mol) a MeOH (50 ml) y a esto se agregó clorhidrato de ciclopropancarbimidato de etilo (8,6 g, 0,057 mol) y se calentó a 50°C durante 3 horas. Los solventes luego se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno (2x), se disolvió en EtOAc, los sólidos se filtraron y el material orgánico se lavó con agua y luego los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (11,3g, 94%).

**[00680]** .LCMS (m/z +1) 312,1

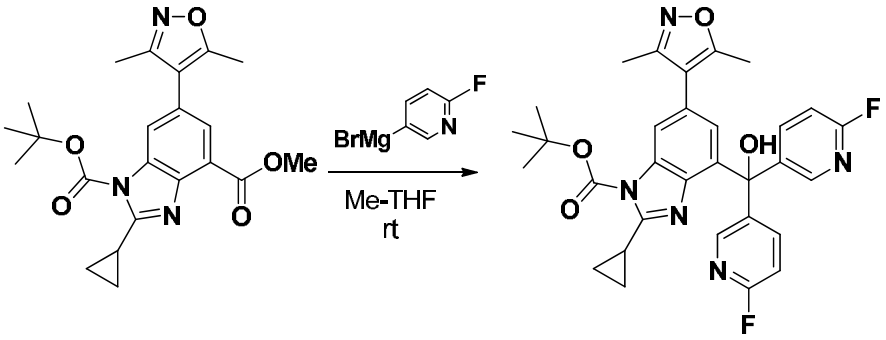
Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo




**[00681]** Se colocó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (24 g, 77,09 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) y a esto se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (33,65 g, 154,17 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1,88 g, 15,42 mmol) y finalmente trietilamina (32,23 ml, 231,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno. luego se eliminaron los solventes bajo presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc / cloruro de amonio acuoso. El material se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando Hex / EtOAc como eluyente. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar un sólido amarillento. El material se trituró en una cantidad mínima de $Et_2O$ y se filtró y se secó al aire para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo como un sólido blanco puro. (28,0 g, 88%).

**[00682]** LCMS (m/z +1) 411,7. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (ddd, J = 8,2, 5,7, 3,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,24 – 1,00 (m, 4H).

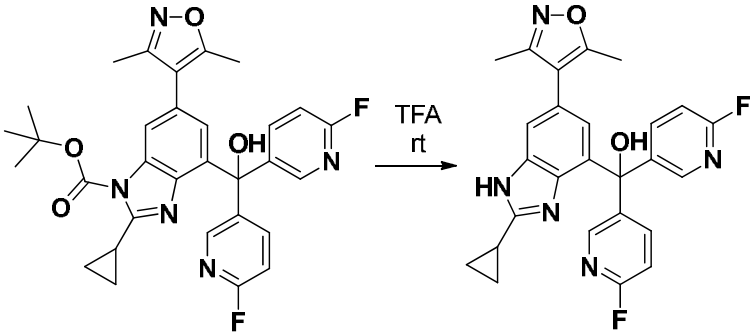
Paso 3: Preparación de 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo




**[00683]** Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-metilo con bromuro de 2-fluoropiridin-5-magnesio (0,062M en Me-THF, 3,8 mL, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente durante 16 h. Después del tratamiento posterior acuoso, el material crudo se purificó mediante HPLC para dar 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de 1-*tert*-butilo.

$C_{31}H_{29}F_2N_5O_4$. MS. 574,2 (M+1).

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




**[00684]** Luego se trató 4-(bis(6-fluoropiridin-3-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de1-*tert*-butilo con TFA a temperatura ambiente durante 1 h y 15 min. Después de eliminar el TFA bajo presión reducida, el material se purificó mediante HPLC pa-

ra dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(6-fluoropiridin-3-il)metanol.

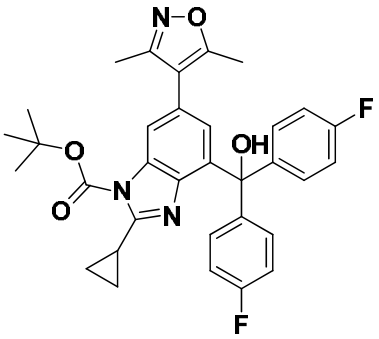
**[00685]** $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,95 (td, *J* = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,42 – 1,36 (m, 2H).

**Ejemplo 207 y 208**

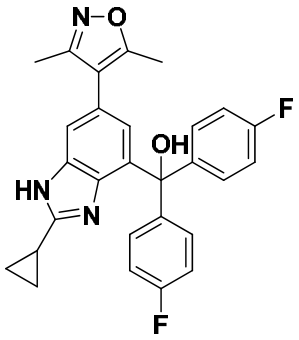
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(4-fluorofenil)metanol (1020-207) y

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (1020-208)

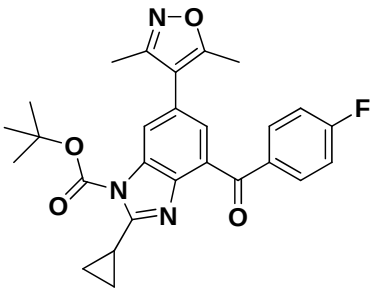
**[00686]** Los dos compuestos se sintetizaron de manera similar a la del Ejemplo 206, Pasos 3-4, usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio.



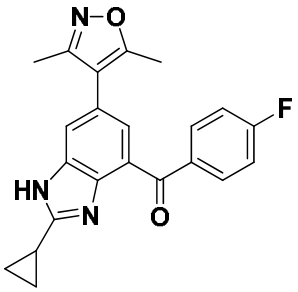

**[00687]** 4-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo: $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 4H), 7,02 (t, *J* = 9,6 Hz, 4H), 6,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,14 – 1,07 (m, 2H), 1,04 – 0,99 (m, 2H).



**[00688]** (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(4-fluorofenil)metanol**:** $C_{28}H_{23}F2N_3O_2$. MS. 472,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 4H), 7,11 (t, *J* = 9,6 Hz, 4H), 6,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,32 (m, 2H).



**[00689]** 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo: $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,6, 5,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (s, 9H), 1,10-1,04 (m, 4H).

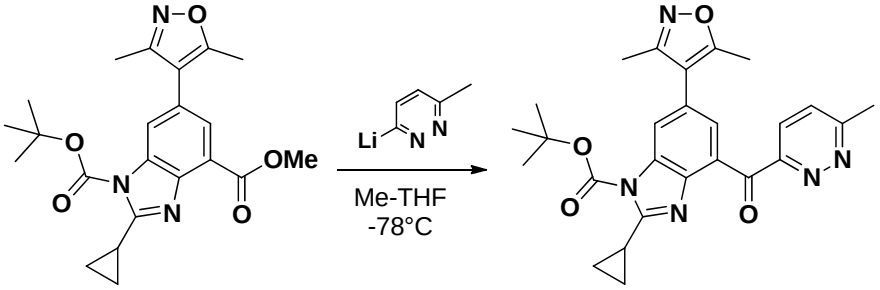


**[00690]** (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(4-fluorofenil)metanona: $C_{22}H_{18}FN_3O_2$. MS. 376,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 7,99 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,61 – 1,54 (m, 2H), 1,50 – 1,44 (m, 2H).

**Ejemplo 209**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona (1020-209)

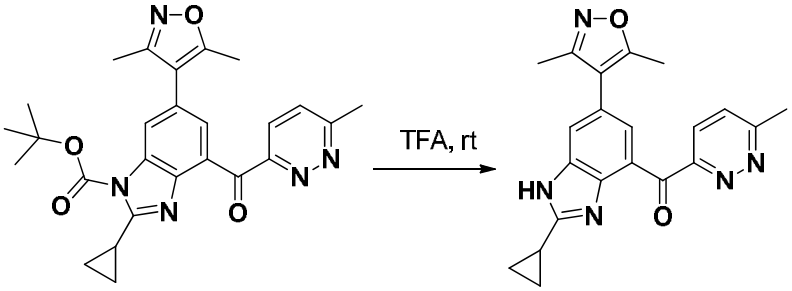
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo




**[00691]** Una solución de tetrametilpiperidina (68,7 mg, 0,486 mmol, 4 equiv) en Me-THF (1 mL) se trató con BuLi (1,4 M en hexano, 0,49 mL, 0,486 mmol, 4 equiv) a -78°C. Luego de 15 min a la solución se agregó 3-metilpiridazina (57,2 mg, 0,608 mmol, 5 equiv) en Me-THF (3 mL). Luego de 1 h de agitación, se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-metilo (50,0 mg, 0,122

mmol) a -78°C. Después del tratamiento posterior acuoso, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. $C_{26}H_{27}N_5O_4$. MS. 474,2 (M+1).

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



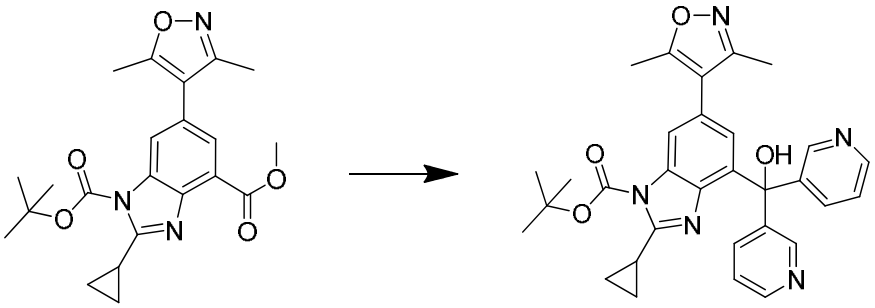

**[00692]** Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(6-metilpiridazine-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo con TFA a temperatura ambiente durante 30 min para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona.

**[00693]** $C_{21}H_{19}FN_5O_2$. *MS*. 374,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60 – 1,40 (m, 4H).

**Ejemplo 210**

1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)piridina (1020-210)

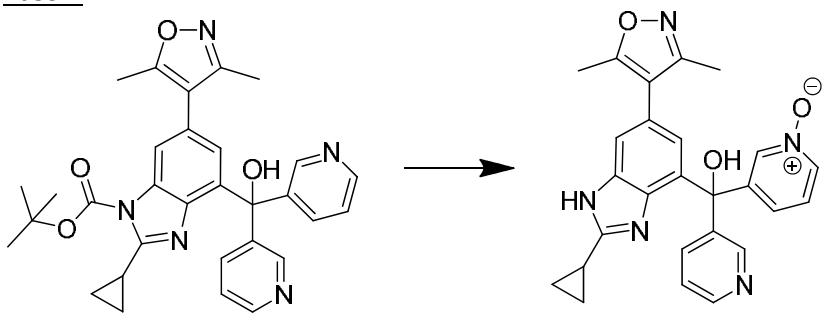
Paso 1



**[00694]** Se hizo reaccionar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo (0,15g) con 3-MgCl-piridina (exceso, Novel, 0,25 M) en THF (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Después de agregar MeOH (1 mL), se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[00695]** LCMS (m/z +1) 438,2 (progenitor del fragmento – Boc)

Paso 2



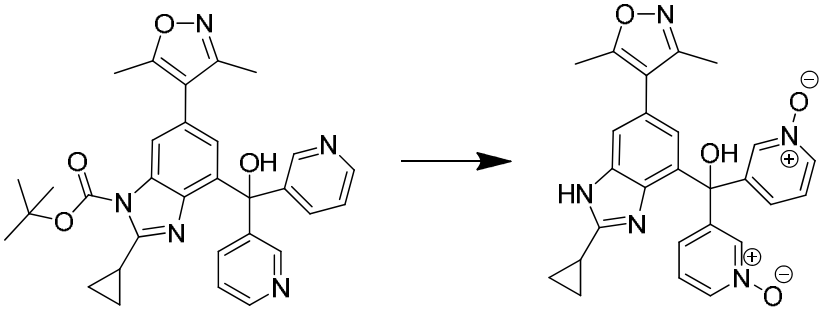
**[00696]** El sustrato (0,057g) se sometió a MCPBA (0,037g) en MeOH/ DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminaron los materiales volátiles, el residuo se disolvió en TFA y se agitó durante 1 h. Los materiales volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-

il)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)piridina. El bis-N-óxido también se aisló, véase a continuación.

**[00697]** LCMS (m/z +1) 454,0. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,63 – 8,53 (m, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,40 (m, 2H), 6,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,43 (dd, J = 8,4, 2,9 Hz, 3H), 1,32 – 1,23 (m, 3H).

**Ejemplo 211**

3,3'-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metilen)bis(piridin-1-óxido) (1020-211)

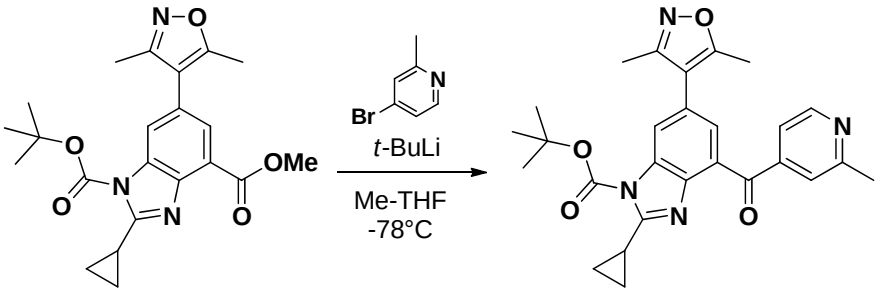


**[00698]** LCMS (m/z +1) 569,8. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,42 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,36 (dt, J = 6,1, 1,5 Hz, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 7,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,52 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 2H), 1,43 – 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 212**

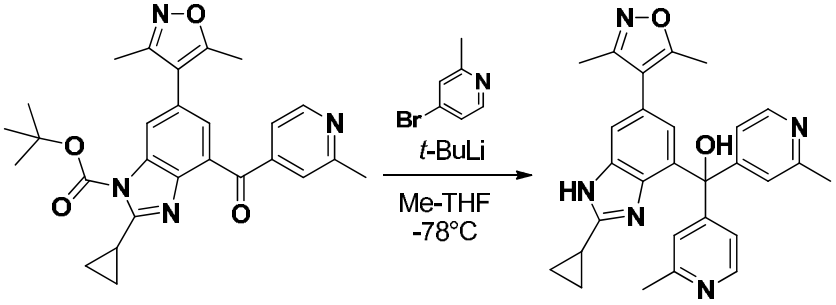
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridazin-3-il)metanona (1020-212)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo




**[00699]** Una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (41,8 mg, 0,243 mmol, 4 equiv) en Me-THF (1 mL) se trató con t-BuLi (1,7 M en hexano, 0,14 mL, 0,243 mmol, 4 equiv) a -78°C. Luego de 10 min a la solución se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-metilo (25,0 mg, 0,061 mmol) en Me-THF (2 mL). Luego de 1 h de agitación, la mezcla de reacción se sometió a tratamiento posterior. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano 35% a 60%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. $C_{27}H_{28}N_4O_4$. MS. 473,2 (M+1).

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



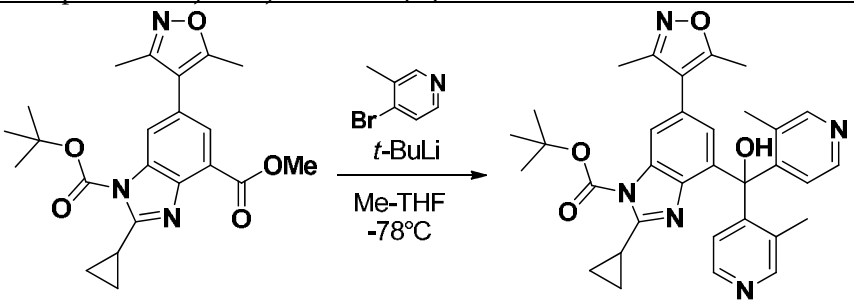

**[00700]** Se sometió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(2-metilisonicotinoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo a condiciones similares a la preparación del presente intermediario para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-4-il)metanol.

$C_{28}H_{27}N_5O_2$. MS. 466,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,71 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,84 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 7,64 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 7,00 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,40 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 213**

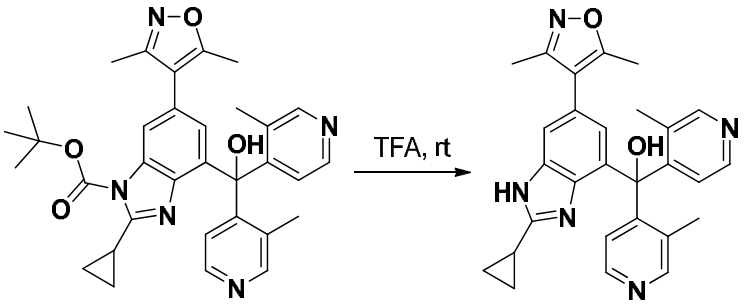
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol (1020-213)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo




**[00701]** Una solución de 4-bromo-3-metilpiridina (167,2 mg, 0,972 mmol, 8 equiv) en Me-THF (1 mL) se trató con t-BuLi (1,42 M en hexano, 0,68 mL, 0,972 mmol, 8 equiv) a -78°C. Luego de 10 min a la solución se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 4-metilo (50,0 mg, 0,122 mmol) en Me-THF (2 mL). Luego de 1 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a tratamiento posterior. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. $C_{33}H_{35}N_5O_4$. MS. 566,3 (M+1).

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




**[00702]** Se trató 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(3-metilpiridin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo con TFA a temperatura ambiente para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(3-metilpiridin-4-il)metanol.

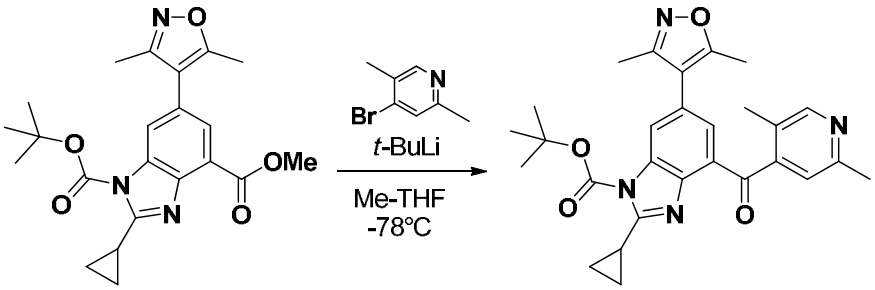
**[00703]** $C_{28}H_{27}N_5O_2$. MS. 466,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,70 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,64 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 6,61 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,45 – 1,26 (m, 4H).

**Ejemplo 214**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona (1020-214)

**[00704]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona de manera similar al Ejemplo 209, pasos 1-2.

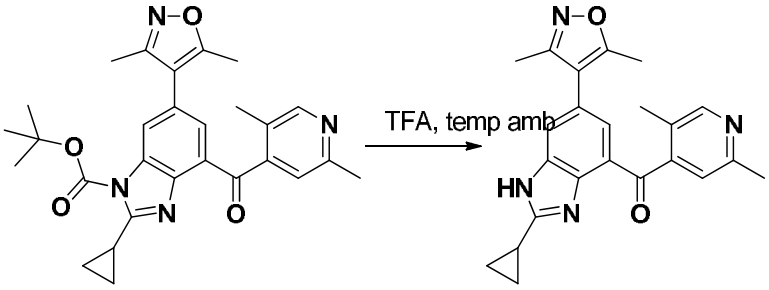
Paso 1:




**[00705]** $C_{33}H_{35}N_5O_4$. MS. 566,3 (M+1).

Paso 2: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(2,5-dimetilpiridin-4-il)metanona



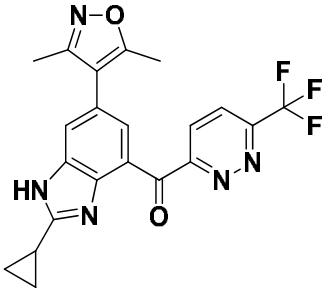

.

**[00706]** $C_{23}H_{22}N_4O_2$. MS. 378,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,56 – 1,40 (m, 4H).

**Ejemplo 215**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanona (1020-215)

**[00707]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanona de manera similar al Ejemplo 209, pasos 1-2.

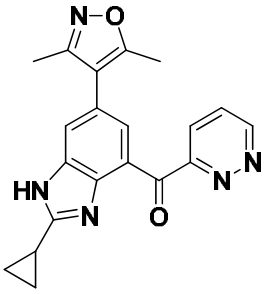



**[00708]** $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$. MS. 428,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,62 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,64 – 1,44 (m, 4H).

**Ejemplo 216**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanona (2010-216)

**[00709]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)metanona de manera similar al Ejemplo 209, pasos 1-2.

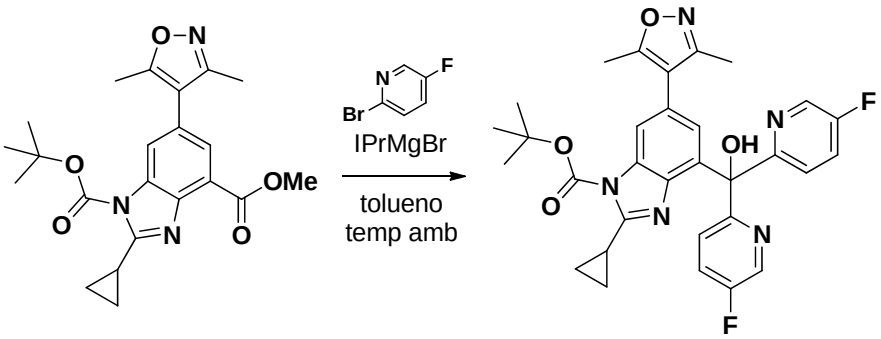


**[00710]** $C_{20}H_{17}F_3N_5O_2$. MS. 360,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 9,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,6, 5,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,65 – 1,44 (m, 4H)

**Ejemplo 217**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (2010-217)

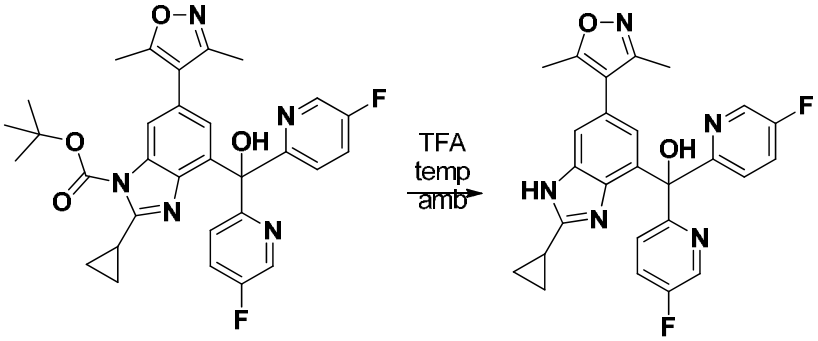
Paso 1: Preparación de 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00711]** Se trató 4-fluoro-2-bromopiridina (128,3 mg, 0,729 mmol, 10 equiv) con bromuro de isopropilmagnesio (2M, THF, 0,33 mL, 0,656 mmol, 9 equiv) en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de re-

acción se agregó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de tert-butilo (50,0 mg, 0,175 mmol) en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 h de agitación, la mezcla de reacción se sometió a tratamiento posterior. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo. $C_{31}H_{29}F_2N_5O_2$. MS. 574,2 (M+1).

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



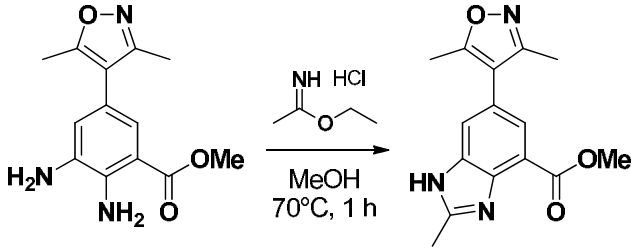

**[00712]** Se trató 4-(bis(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo con TFA (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el TFA, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa y cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 50 a 100%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol.

**[00713]** $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$. MS. 474,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,43 (d, $J$ = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, $J$ = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,64 (td, $J$ = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56 – 1,48 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

**Ejemplo 218**

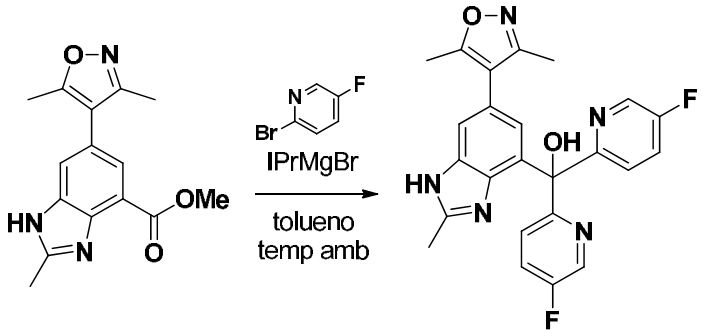
(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol (1020-218)

Paso 1: Preparación de N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida




**[00714]** Se trató 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (351,8 mg, 1,346 mmol) con clorhidrato de acetimidato de etilo en MeOH a 70°C durante 1 h. Después del tratamiento posterior acuoso, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 20 a 40%) para dar 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo. $C_{15}H_{15}N_3O_3$. MS. 286,1 (M+1).

Paso 2: Preparación de (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol



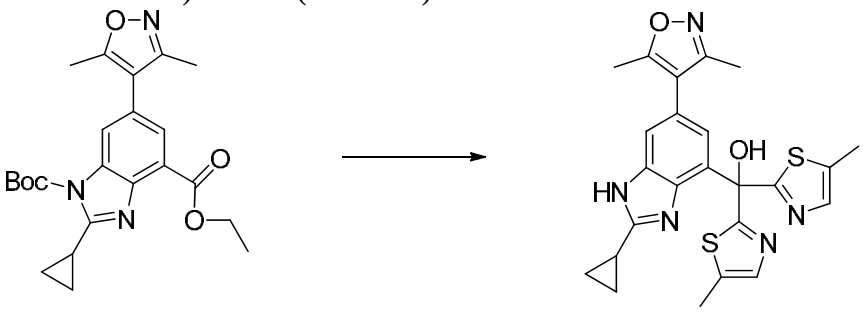

**[00715]** Se trató 4-fluoro-2-bromopiridina (308,4 mg, 1,753 mmol, 10 equiv) con bromuro de isopropilmagnesio (2M, THF, 0,789 mL, 1,58 mmol, 9 equiv) en tolueno (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,175 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 2

h de agitación, la mezcla de reacción se sometió a tratamiento posterior. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para dar (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-2-il)metanol.

**[00716]** $C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$. MS. 448,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (s, 2H).

**Ejemplo 219**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (1020-219)



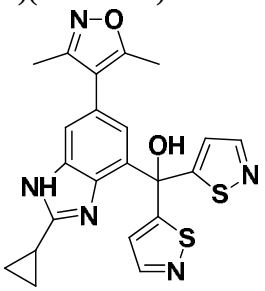

**[00717]** A una solución de 5-metiltiazol (170 mg, 2,0 mmol) en THF (5 mL) se agregó butillitio (96 mg, 1,5 mmol) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. A la solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-etilo (212 mg, 0,50 mmol) en THF (5 mL) se agregó una solución de el compuesto de litio preparado precedentemente a temperatura ambiente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se agregó agua (2 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ 0-50%) para dar

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol.

**[00718]** $C_{24}H_{23}N_5O_2S_2$. MS m/z 478,1 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 7,41 (d, *J* = 24,1 Hz, 3H), 7,12 (s, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18 – 1,07 (m, 4H).

**Ejemplo 220**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-220)

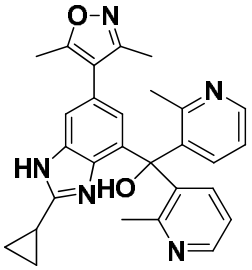



**[00719]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tiazol-2-il)metanol de manera similar al Ejemplo 219.

**[00720]** $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$. 449,9 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H).

**Ejemplo 221**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanol (1020-221)

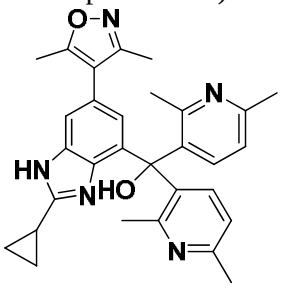


**[00721]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2-metilpiridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 219.

**[00722]** $C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (bs, 3H), 6,38 (s, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 2H).

**Ejemplo 243**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (1020-222)

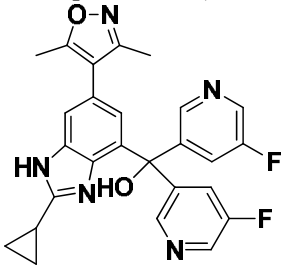


**[00723]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 219.

**[00724]** $C_{30}H_{31}N_5O_2$. 494,3 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 7,87-7,85 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,10-1,09 (m, 2H).

**Ejemplo 244**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanol (1020-223)



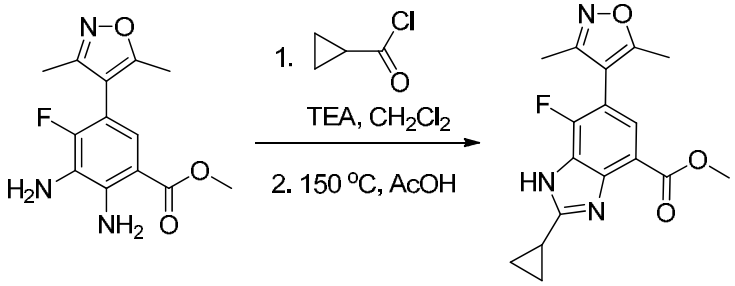
**[00725]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-fluoropiridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 219.

**[00726]** $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$. 474,0 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 8,32 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,39-1,38 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H).

**Ejemplo 224**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-224)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo



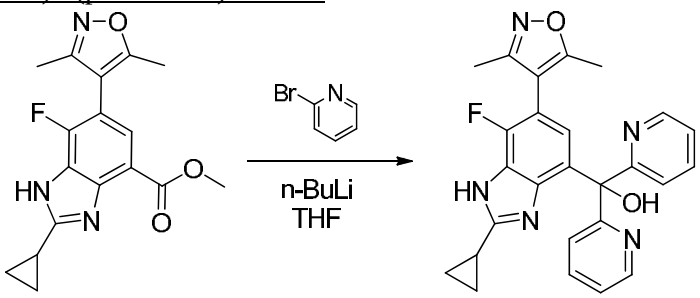

**[00727]** En un recipiente que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-

4-il)-4-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,95mmol, 1 equiv.) se agregó 1,2-DCE (20 ml, 0,1M) y DIPEA (1,0 mL, 5,87 mmol, 3 equiv.). A 0 °C, se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (198 µL, 3,4 mmol, 1,1 equiv.). Después de una hora, la reacción se completó. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar y se usó en la siguiente reacción como 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo crudo.

**[00728]** En un vial para microondas se colocó 2-amino-3-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorobenzoato de metilo y a esto se agregó ácido acético (10 mL) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La cromatografía sobre gel de sílice se llevó a cabo con hexanos-EtOAc para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (535 mg, 85%) como un polvo color marrón claro.

**[00729]** LCMS (m/z+1) 330,04

Paso 2: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol



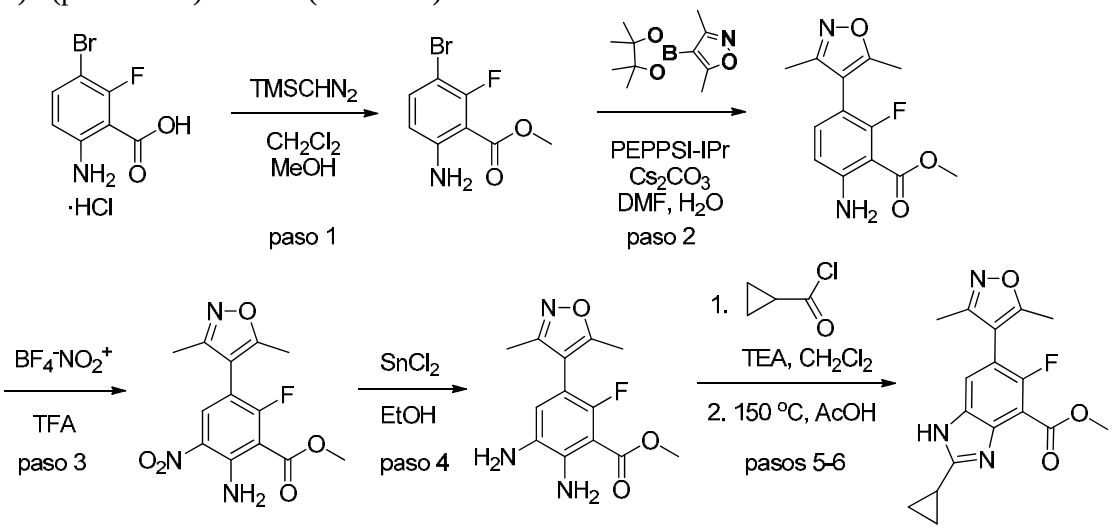

**[00730]** Un recipiente que contenía 2-bromopridina (135 µL, 1,37 mmol, 7

equiv.) y THF (3 mL) se enfrió a -78 °C antes de agregar BuLi (0,86 mL, 1,37 mmol, 7 equiv.). Luego de 30 min, se agregó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 0,197 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF (2 mL) a la mezcla de reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[00731]** LCMS (m/z+1) 455,48. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,62 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 9,5, 6,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dq, J = 8,0, 1,5, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,4, 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,67 (m, 0H), 2,37 (td, J = 8,9, 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,46 – 1,14 (m, 2H). 19F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,94, -132,51.

**Ejemplo 225**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-225)



Paso 1: 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo

**[00732]** En un recipiente con sal HCl de ácido 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoico, (6000 mg, 22 mmol, 1 equiv.), DCM (75 mL) y MeOH (20 mL) se agregó trimetilsilildiazometano (22 mL, 44 mmol, 2 equiv.) lentamente a lo largo de 5 min. Después de una hora la reacción se detuvo con HCl 1N (3 mL) y se concentró al vacío. Se agregó DCM y la reacción se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y agua y solución de $NH_4Cl$. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. El material se usó sin purificación adicional para dar 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo.

**[00733]** 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 7,20 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,18 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). 19F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) d -99,18 (d, J = 7,0 Hz).

Paso 2: 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

**[00734]** Se agitó 6-amino-3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5100 mg, 20,56mol, 1 equiv.), pinacoléster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (6880 mg, 30,84 mmol, 1,5 equiv.), $Pd(PH_3)_4$ (1155 mg, 1,03 mmol, 0,05 equiv.), carbonato de cesio (20098 mg, 61,68 mmol, 3 equiv.) en 150mL de DME:$H_2O$ (2:1) y se calentó a 13°C en un tubo para presión. La reacción luego se enfrió y se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación sobre gel de sílice (Hex/EtOAc) dio 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo.

**[00735]** LCMS (m/z+1) 265,30. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 7,03 (dd, J = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,31 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,18 (d, J = 0,9 Hz, 3H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) d -

106,99 (d, J = 7,5 Hz).

Pasos 3 y 4: 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo

**[00736]** Se disolvió 6-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1400 mg, 5,29 mmol) en TFA (20 mL) y se enfrió a 0°C bajo argón. A esto se agregó lentamente tetrafluoroborato de nitronio (13,7 mL, 6,89 mmol, 1,3 equiv., 0,5M sulfolane) lentamente a lo largo de 20 minutos. La reacción se agitó a 0°C, luego luego de 1 hora se dejó calentar y se hizo reaccionar durante la noche. Los solventes de la reacción se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se recogió EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, luego agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida para dar un aceite/líquido color rojo oscuro. Este material se colocó en 20 mL de etanol y cloruro estannoso (II) (2,50 g, 13,25 mmol, 2,5 equiv.) y se calentó a 110°C en un tubo para presión. Luego de 2 hr. la reacción se dejó enfriar y a esto se agregó NaOH (10 mL, 1 N) y se agitó durante otros 10 min y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se colocó en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, luego agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hex/EtOAc como eluyente) para dar 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo (1,63 g 41% de rendimiento) como un aceite de color claro.

**[00737]** LCMS (m/z+1) 280,2

Pasos 5 y 6: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

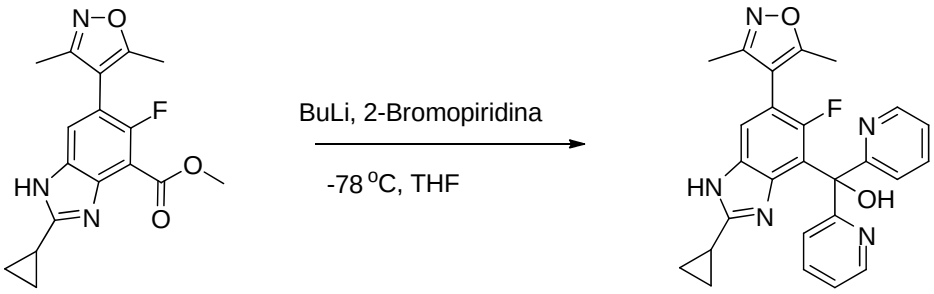
**[00738]** En un recipiente que contenía 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) se agregó 1,2-

DCE (10 ml, 0,1M) y DIPEA (0,44mL, 1,53 mmol, 3 equiv.). A 0 °C, se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (38 µL, 0,58 mmol, 1,1 equiv.). Después de una hora, la reacción se completó. La reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar y se usó en la siguiente reacción como 3-amino-2-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo.

**[00739]** En un vial para microondas se colocó 3-amino-2-(ciclopropancarboxamido)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-fluorobenzoato de metilo y a esto se agregó ácido acético (10 mL) y se calentó en el microondas a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (3x), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La cromatografía sobre gel de sílice se llevó a cabo con hexanos-EtOAc para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (97 mg, 55%) como un polvo color marrón claro.

**[00740]** LCMS (m/z+1) 330,04

Paso 7:



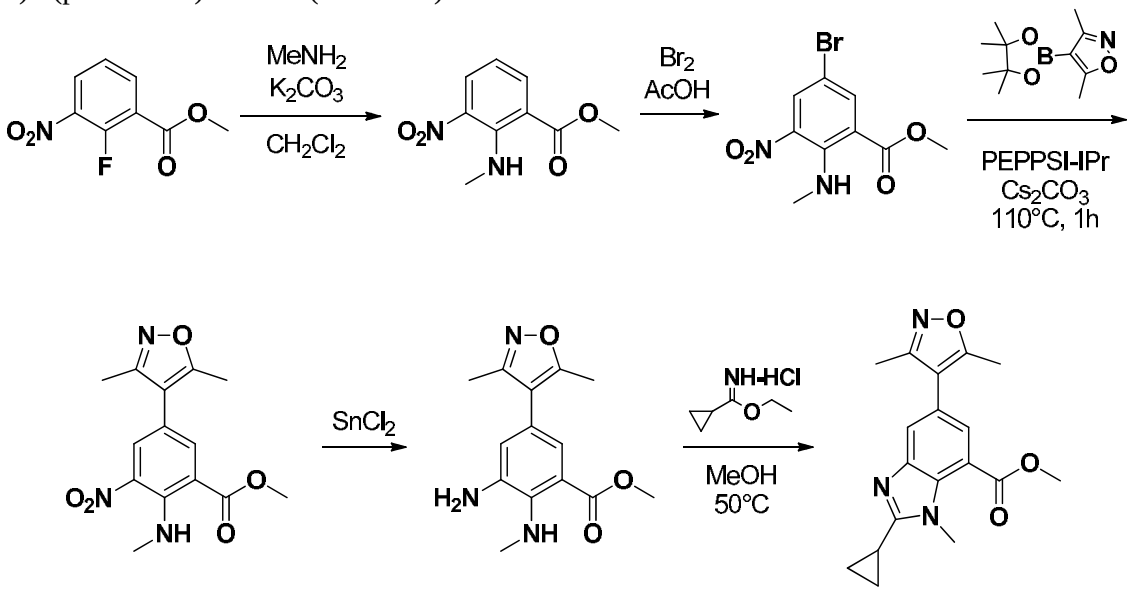

**[00741]** Un recipiente que contenía 2-bromopridina (60 µL, 0,61 mmol, 8 equiv.) y THF (3 mL) se enfrió a -78 °C antes de agregar BuLi (0,38 mL, 0,61 mmol, 8 equiv.). Luego de 30 min, se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-

4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (25 mg, 0,076 mmol, 1 equiv.) disuelto en THF (2 mL) a la mezcla de reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua seguida por $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[00742]** LCMS (m/z+1) 455,48. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,63 (ddd, J = 5,1, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,02 (td, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 2,58 (d, J = 4,7 Hz, 0H), 2,27 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,49 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 1,34 (dd, J = 4,9, 2,7 Hz, 1H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -77,91.

**Ejemplo 226**

(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-226)




Paso 1:

**[00743]** A una solución agitada de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1 g, 5 mmol) en DCM (10 mL), se agregó carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. A la reacción luego se agregó metilamina en THF (20 mL, 40 mmol, 2M). El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS que mostró una conversión completa de 2-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo. La reacción se diluyó con agua (50mL), luego se extrajo con DCM (50 mL). El material orgánico se concentró para dar 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1 g, 95%)

Paso 2:

**[00744]** A una solución agitada de 2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (2 g, 10 mmol) en ácido acético (14 mL) se agregó bromo (0,49 mL, 10 mmol) en ácido acético (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción resutló completa según LCMS y luego se volcó sobre hielo (~100 g). El sólido resultante se filtró y se secó bajo alto vacío para dar 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (2,6 g, 94%) como un sólido anaranjado.

Paso 3:

**[00745]** A una solución agitada de 5-bromo-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 5,2 mmol) en 1,2-deimetoxietano (15 mL) y agua (3 mL) se agregó 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (2,1 g, 9,3 mmol), seguido por carbonato de cesio (2,8 g, 8,6 mmol). Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se desgasificó con argón durante 15 min. Luego catalizador se agregó PEPPSI-IPr (0,2 g, 0,2 mmol) y nuevamente la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante otros 15 min. Luego la mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 110 °C durante 1 h bajo at-

mósfera de argón. La reacción se monitoreó por LCMS hasta completarse. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (15 mL). Se usó EtOAc (25 mL) dos veces para extraer el producto. Las fases orgánicas se combinaron y se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La mezcla resultante se purificó por fase normal con (EtOAc/hexanos) 0-25% para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 38%)

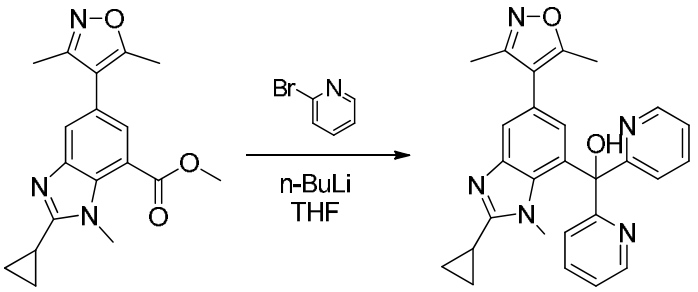
Paso 4:

**[00746]** A una solución agitada de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (0,6 g, 2 mmol) en EtOH (15 mL) se agregó cloruro estannoso (1,87 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 60 °C durante 1 h bajo atmósfera de argón, y la reacción se monitoreó mediante LCMS hasta completarse. El material se concentró para dar un sólido oscuro, luego se suspendió en EtOAc. Luego se filtró a través de celite y se concentró para dar 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo (0,5 g 99%).

Paso 5:

**[00747]** A una solución agitada de 3-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilamino)benzoato de metilo (6,5 g, 24,0 mmol) en MeOH (125 mL), se agregó clorhidrato de ciclopropancarbimidato de etilo (4,2 g, 30 mmol). La reacción luego se calentó a 50°C durante la noche. La reacción luego se concentró y se coevaporó con tolueno (100 mL) para dar 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (7,5 g, 98%)

Paso 6: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol

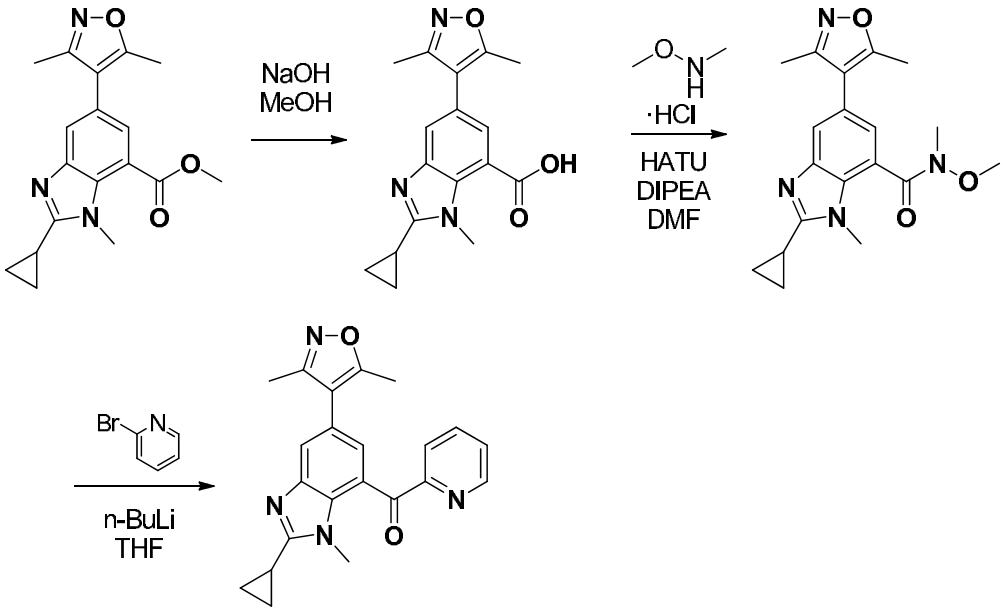



**[00748]** Se disolvió 2-bromopiridina (0,18 mL, 1,84 mmol) en THF (22 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-BuLi (1,28 mL, 2,02 mmol, 1,6 M) por goteo y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos a -78 °C. Se agregó 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (150 mg, 0,46 mmol) en THF (3 mL). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante LCMS y una vez completa se detuvo con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL) la fase orgánica se extrajo y se concentró para dar un aceite color claro. El aceite se purificó mediante RPHPLC (acetonitrilo/agua) 0-50% para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)di(piridin-2-il)metanol (110 mg, 54%)

**[00749]** $C_{27}H_{25}N_5O_2$ MS = 452,21 (M + H+). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,58 (ddd, J = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,95 – 7,86 (m, 2H), 7,62 – 7,51 (m, 3H), 7,44 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H).

**Ejemplo 227**

(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-227)




Paso 1:

**[00750]** A una solución agitada de 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (4,5 g, 14 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó hidróxido de sodio (1,2 g, 30 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. La reacción se monitoreó mediante LCMS y se completó. La reacción luego se concentró hasta un sólido para dar ácido 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (4,1 g, 95%)

Paso 2:

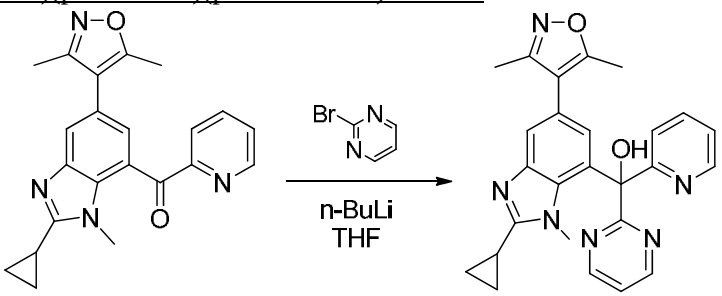
**[00751]** Se mezcló ácido 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxílico (1,2 g, 3,9 mmol) en DMF (15 mL) con HATU (1,76 g, 4,6 mmol) durante 15 minutos, luego se agregó sal HCl de N,O-dilmetilhidroxilamina (0,56 g, 5,8 mmol) y DIPEA (3,1 mL, 22 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se extrajo nuevamente con EtOAc 4 veces, se evaporó el solvente orgánico, se purificó en fase normal (EtOAc/hexanos) 0-100% para dar 2-ciclopropil-5-(3,5-

dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (1 g, 73%)

Paso 3:

**[00752]** Se disolvió 2-bromopiridina (0,80 mL, 8,4 mmol) en THF (35 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-BuLi (6,2 mL, 10,0 mmol, 1,6 M) por goteo y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se agregó 2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N,1-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (0,5 g, 1,4mmol) en THF (5 mL) y la reacción se dejó alcanzar 0 °C y se agitó durante 15 minutos antes de detenerse con agua. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se concentró, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (0,46 g, 88%)

Paso 4: (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol



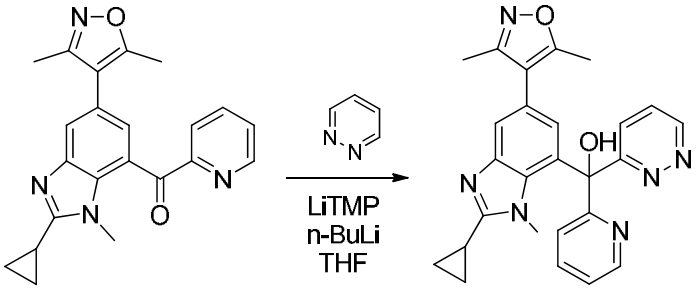

**[00753]** Se sintetizó (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol usando 2-bromopirimidina y (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona de manera similar al Ejemplo Nro. 1

**[00754]** $C_{26}H_{24}N_6O_2$ MS = 453,23 (M + H+). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) d 9,21 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,63 – 8,60 (m, 1H), 8,06 – 7,96 (m, 2H), 7,92 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51

(dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 3H), 1,28 (dt, *J* = 6,5, 3,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 228**

(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-228)



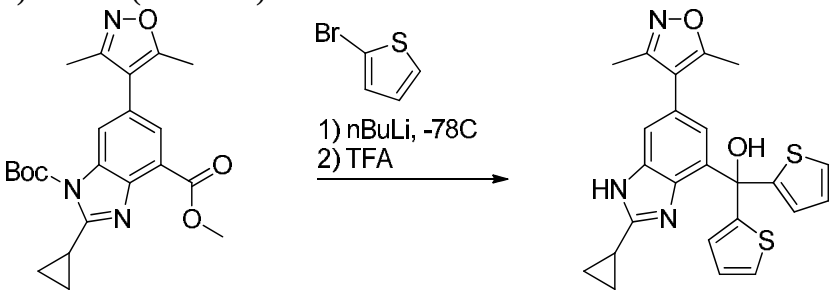

**[00755]** Se enfrió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,15 mL, 0,88 mmol) en THF (4 mL) a -78C, se agregó n-BuLi (0,50 mL, 0,80 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0°C durante 1 hr. La reacción se enfrió a -78°C y se agregó piridazina (0,06 mL, 0,80 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y a esto se agregó (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (100 mg, 0,27 mmol) en THF (1 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se detuvo con HCl 1M (5 mL), luego la reacción se concentró y se agregó TFA (2 mL) y se concentró nuevamente para dar un aceite color amarillo claro. La reacción luego se purificó por RPHPLC (acetonitrilo/agua) 0-60% para dar (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridazin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00756]** $C_{26}H_{24}N_6O_2$ MS = 453,32 (M + H+). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (ddd, J = 8,0, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,40 (tt, J = 8,5, 5,2

Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50 – 1,39 (m, 3H), 1,30 (ddt, J = 5,8, 4,8, 1,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 229**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiofen-2-il)metanol (1020-229)



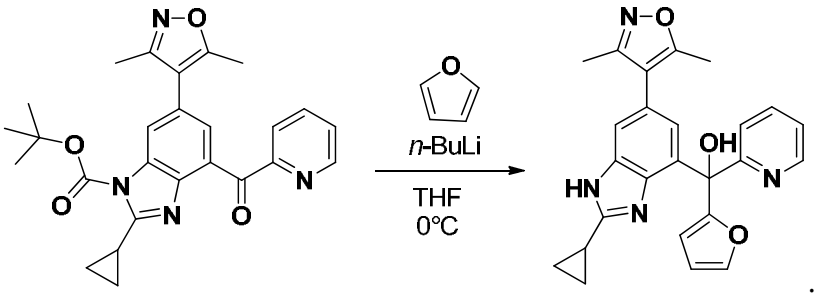

**[00757]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(tiofen-2-il)metanol usando 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo 4-metilo y 2-bromotiofeno de manera similar al Ejemplo 206.

**[00758]** $C_{24}H_{21}N_3O_2S_2$ MS = 447,80 (M + $H^+$). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 230**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(furan-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-230)

**[00759]** El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

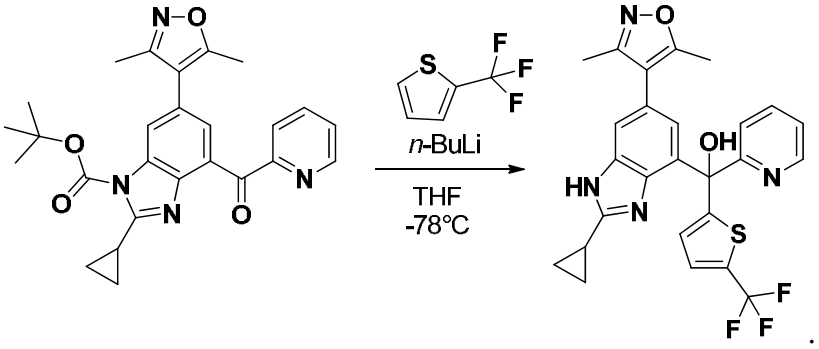



**[00760]** $C_{25}H_{22}N_4O_3$. MS. 427,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,00 (td, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,0, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 4,8, 1,0 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,34 (m, 4H).

**Ejemplo 231**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)metanol (1020-231)

**[00761]** El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

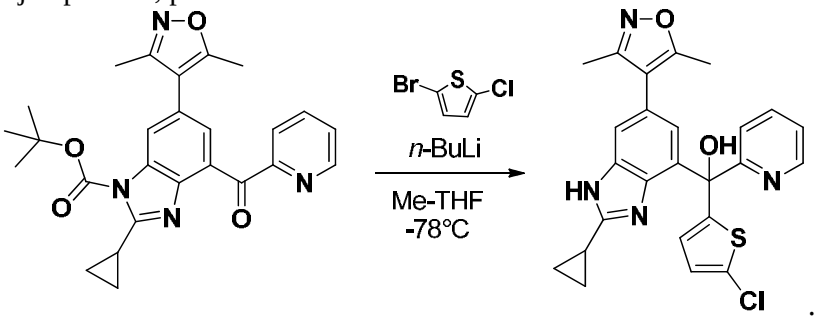



**[00762]** $C_{26}H_{21}F_3N_4O_2S$. MS. 511,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,64 (td, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (td, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

**Ejemplo 232**

(5-clorotiofen-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-232)

**[00763]** El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

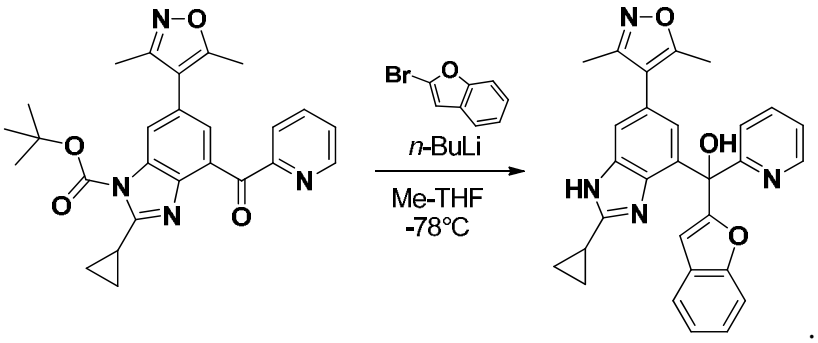



**[00764]** $C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$. MS. 477,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,62 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (td, $J$ = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J$ = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, $J$ = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, $J$ = 3,2 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H).

**Ejemplo 233**

Benzofuran-2-il(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-233)

**[00765]** El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

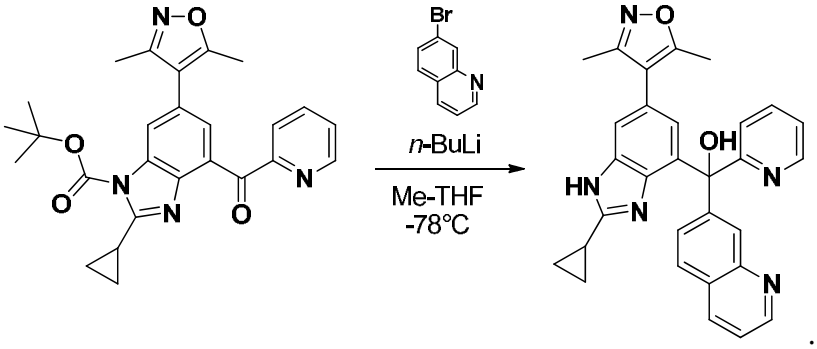


**[00766]** $C_{29}H_{24}N_4O_3$. MS. 477,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,60-1,30 (m, 4H).

**Ejemplo 234**

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(quinolin-7-il)metanol (1020-234)

**[00767]** El compuesto del título se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 106, paso 2.

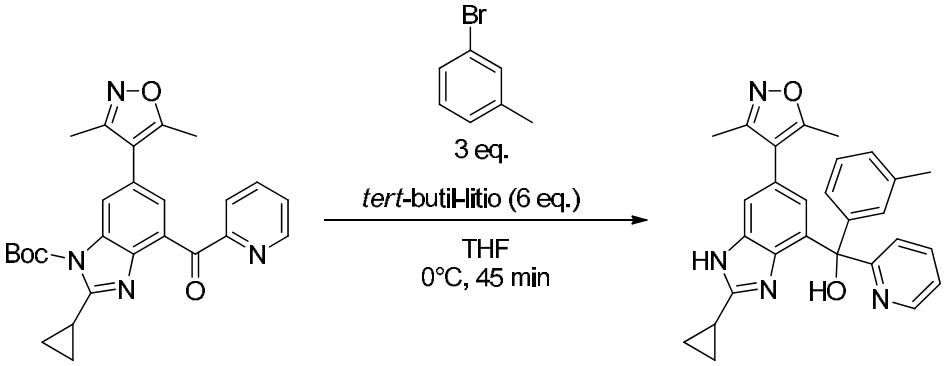



.

**[00768]** $C_{30}H_{25}N_5O_2$. MS. 488,2 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,75 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (td, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 7,28 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,17 – 1,06 (m, 4H).

**Ejemplo 235**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(m-tolil)metanol (1020-235)

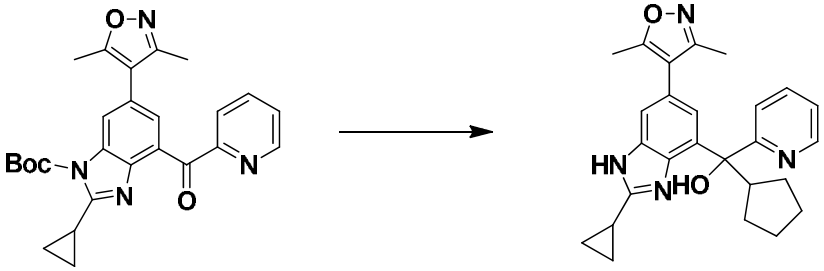



**[00769]** En un balón de 50 ml de 2 bocas, se enfrió una solución de 3-bromotolueno (30µL, 0,25 mmol) en agitación en tetrahidrofurano (2 mL) a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se agregó una solución de *tert*-butillitio en pentano 1,47 M (330 µL, 0,48 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos. En una solución de 1 mL de tetrahidrofurano, se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (36,8mg, 0,0803 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se completó después de quince minutos, se detuvo con salmuera y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se guardó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La mezcla de reacción cruda se aisló por TLC preparativa para dar el compuesto del título (19,4, 54%).

**[00770]** $C_{28}H_{26}N_4O_2$. 451,2 (M+1). *Rf* = 0,15 (acetato de etilo:hexano 1:1). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) d 8,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 7,4, 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,43 (td, *J* = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,41 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 2H).

**Ejemplo 236**

ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-236)

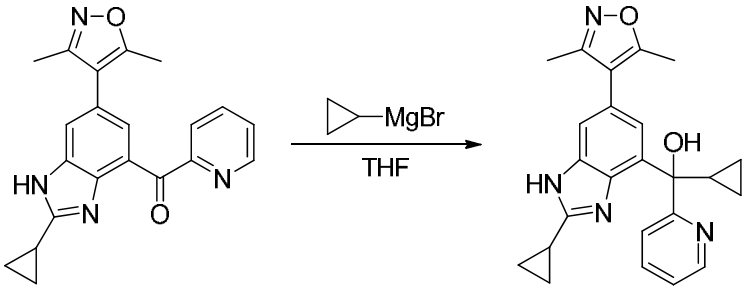



**[00771]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (35 mg, 0,076 mmol) en 5ml de THF, al recipiente de la reacción se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se detuvo con agua. A la mezcla se agregó 1ml de TFA, se calentó a 70°C durante 1h. Luego el solvente se evaporó, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00772]** $C_{26}H_{28}N_4O_2$. 429,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) 8,49-8,48 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,44-1,42 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 4H).

**Ejemplo 237**

Ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-237)

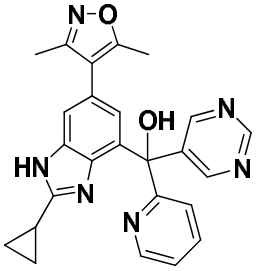



**[00773]** Se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (0,9 mL, 0,45 mmol) a una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanona (40 mg, 0,11 mmol) en THF (1,2 mL) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 30 minutos antes de neutralizarse con agua, se concentró, y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar ciclopropil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00774]** $C_{24}H_{24}N_4O_2$ 401,4 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,53 (dt, $J$ = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,61 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (ddd, $J$ = 7,1, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 2,61 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,42 – 1,24 (m, 4H), 0,70 – 0,40 (m, 4H).

**Ejemplos 238 y 239**

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




**[00775]** Los enantiómeros descritos por el compuesto 1020-108 se separaron con una columna quiral (DAICEL, ChiralPak AD-H, heptano/IPA 70:30) para

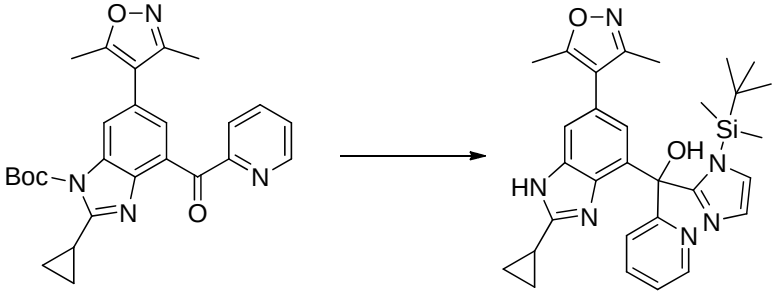
dar los siguientes enantiómeros.

El primer compuesto en eluir es 1020-238; el segundo compuesto en eluir es 1020-239.

**Ejemplo 240**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-240)

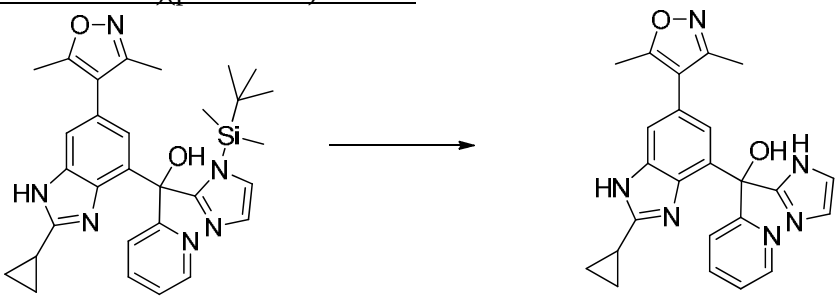
Paso 1: Preparación de (1-(tert-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol




**[00776]** A una solución de N-TBS imidazol (16 mg, 0,087 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiBu (0,044 mmol) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. A la solución se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en THF (3 mL). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ 0-50%) para dar una fracción que contenía (1-(tert-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol identificado por LCMS, que se usó para la siguiente desprotección sin purificación adicional.

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

imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol



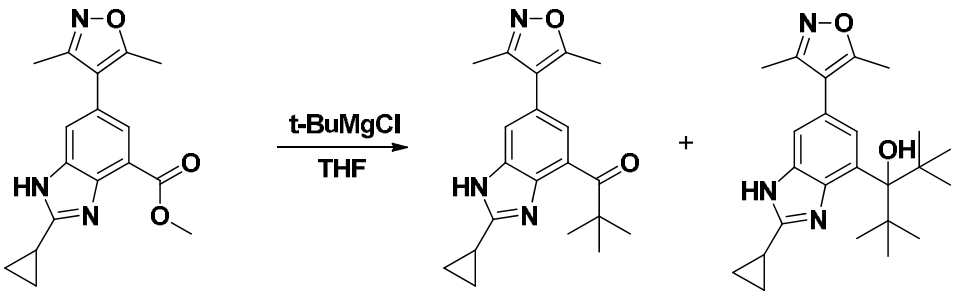
**[00777]** A una solución de (1-(tert-butildimetilsilil)-1H-imidazol-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol crudo en THF (5 mL) se agregó TBAF (0,029 g, 0,11 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1H-imidazol-2-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00778]** $C_{24}H_{22}N_6O_2$. MS m/z 427,1 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,76 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,71 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 8,2, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,2, 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,45 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,41 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 2H), 1,28 (ddd, *J* = 7,8, 3,6, 1,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 241 y 242**

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (1020-241) y

3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ol (1020-242)



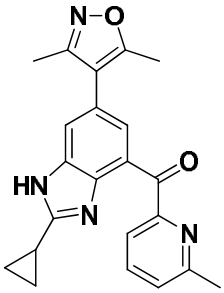

**[00779]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol) en THF se agregó cloruro de tert-butilmagnesio (1,6 mL, 1,6 mmol) en THF. La reacción se dejó evolucionar durante 24 horas. Una vez terminada, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona. En algunos casos, la cetona, el alcohol secundario y terciario se aislaron y se caracterizaron.

**[00780]** Compuesto 1020-241: $C_{20}H_{23}N_3O_2$ . MS. m/z 338,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (dd, *J* = 30,6, 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H).

**[00781]** Compuesto 1020-242: $C_{24}H_{33}N_3O_2$. MS. m/z 396,3 (M+1) $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 23H).

**Ejemplo 243**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona (1020-243)

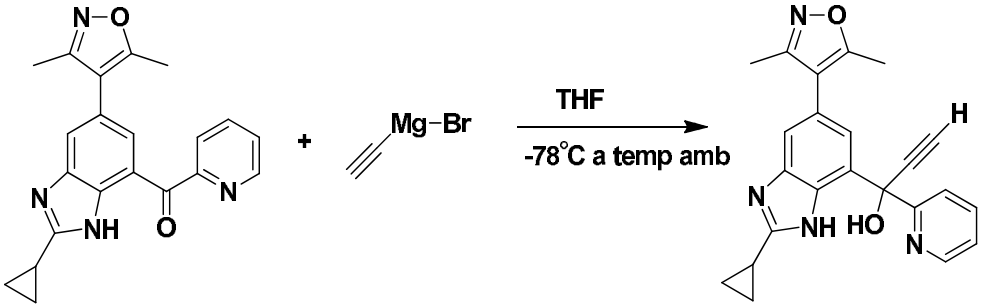


**[00782]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona en forma similar a la del Ejemplo 241, reemplazando cloruro de tert-butilmagnesio por bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio.

**[00783]** $C_{22}H_{20}N_4O_2$. MS. m/z 373,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,92 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,25 – 1,18 (m, 4H).

**Ejemplo 244**

1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol (1020-244)



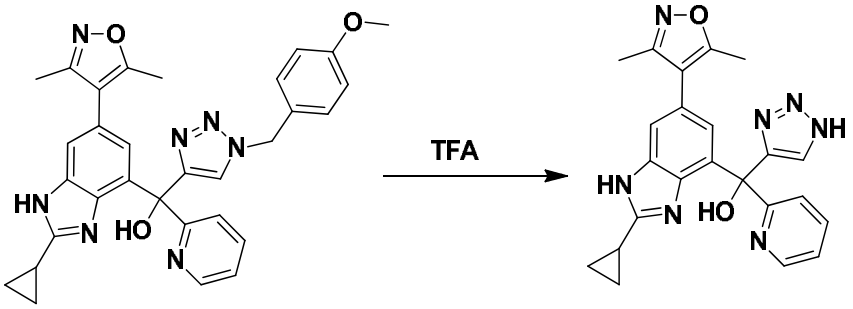

**[00784]** Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,28 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se agregó bromuro de etinilmagnesio 0,5M (5,6 ml, 2,8 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 24 horas. La reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio

acuoso, se extrajo 3x con EtOAc luego se lavó con cloruro de amonio, agua, salmuera antes de secar los materiales orgánicos sobre sulfato de sodio. El material se filtró y los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando Hex / EtOAc como eluyente para dar 1-(2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-in-1-ol.

**[00785]** .LCMS (m/z +1) 385,1. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,46 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,33 – 1,22 (m, 4H).

**Ejemplo 245**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (1020-245)

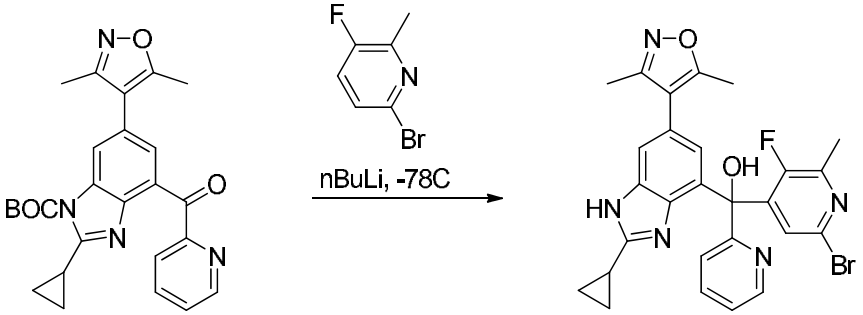



**[00786]** Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (25 mg, 0,05 mmol) de ag-2238 en 5mL de TFA y se calentó a 65°C durante 4 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el material crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol como una sal de TFA.

**[00787]** .LCMS (m/z +1) 428,1. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,58 (ddd, J = 5,0, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,3, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,41 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 246**

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-246)

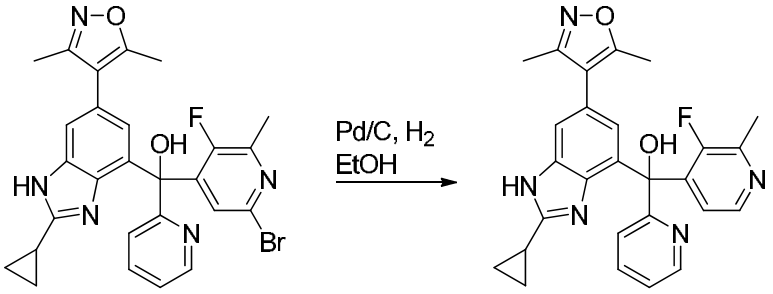



**[00788]** Se sintetizó (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol usando 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en forma similar al Ejemplo Nro. 5

**[00789]** $C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$ MS = 548,50 (M + $H^+$). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) d 8,61 – 8,52 (m, 1H), 7,72 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 16,1 Hz, 2H), 7,28 (ddd, *J* = 7,3, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 4H), 1,24 – 1,12 (m, 2H), 1,07 (dt, *J* = 8,6, 3,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 247**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-247)

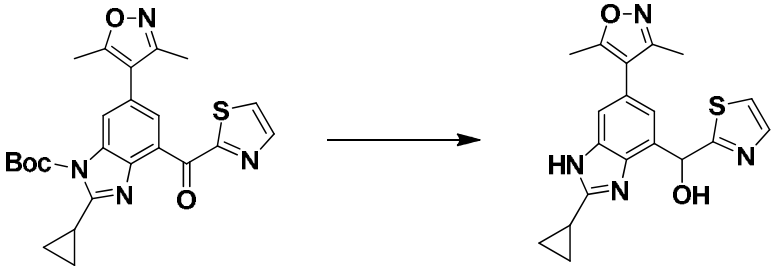



**[00790]** Se disolvió (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,07 mmol) en EtOH (5mL) y a la reacción se agregó Pd/C (20 mg). La reacción luego se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno en un balón. Después de 2h la reacción se detuvo y se filtró a través de celite. El EtOH se concentró y se purificó por RPHPLC (acetonitrilo/agua con 0,1% de TFA) 0-40%.

**[00791]** $C_{27}H_{23}BrFN_5O_2$ MS = 470,25 ($M + H^+$). $^1H$ RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) d 8,58 – 8,47 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,79 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (dq, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 2H).

**Ejemplo 248**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol (1020-248)




**[00792]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tiazol-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en 2ml de MeOH, el

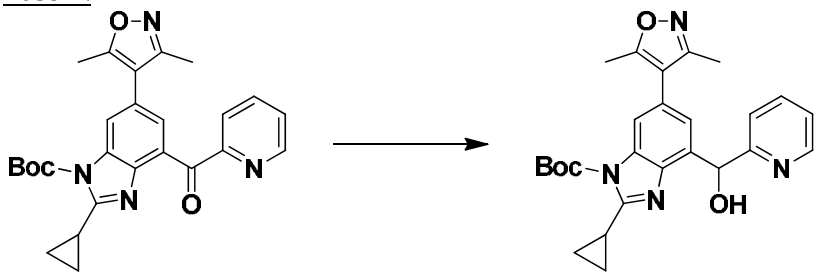
recipiente de la reacción luego se colocó en un baño de hielo, a la solución se agregó $NaBH_4$ (10mg, 0,26 mmol), se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego la reacción se detuvo con $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc para dar 170mg de producto crudo. Se disolvieron 60mg de producto crudo en EtOAc, se agregó 0,5mL de TFA, se calentó durante la noche a 60°C, luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 25mg de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tiazol-2-il)metanol.

**[00793]** $C_{19}H_{18}N_4O_2S$. 367,0 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 7,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H).

**Ejemplo 249**

4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-249)

Paso 1:

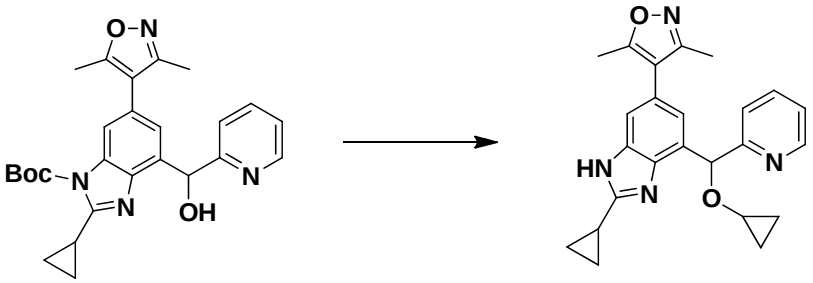



**[00794]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (170mg, 0,37 mmol) en 5ml de MeOH, se bajó la temperatura a 0 °C, se agregó $NaBH_4$ (21mg, 0,56 mmol) a la solución, la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego la reacción se detuvo con $NH_4Cl$, se extrajo con EtOAc, y el

solvente orgánico se evaporó para dar 170mg de 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol crudo.

**[00795]** $C_{26}H_{28}N_4O_4$. 461,5 (M+1).

Paso 2:

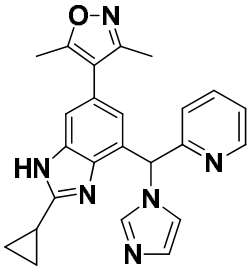



**[00796]** Se disolvió 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (32mg, 0,09 mmol) en 5ml de DCM, a la solución se agregó $SOCl_2$ (42mg, 0,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10mins. Luego a la mezcla de reacción se agregó ciclopropanol (41mg, 0,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se completó instantáneamente y se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso, el solvente orgánico se evaporó, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-(4-(ciclopropoxi(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00797]** $C_{24}H_{24}N_4O_2$. 401,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,82-8,81 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 8H).

**Ejemplo 250**

4-(4-((1H-imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-250)



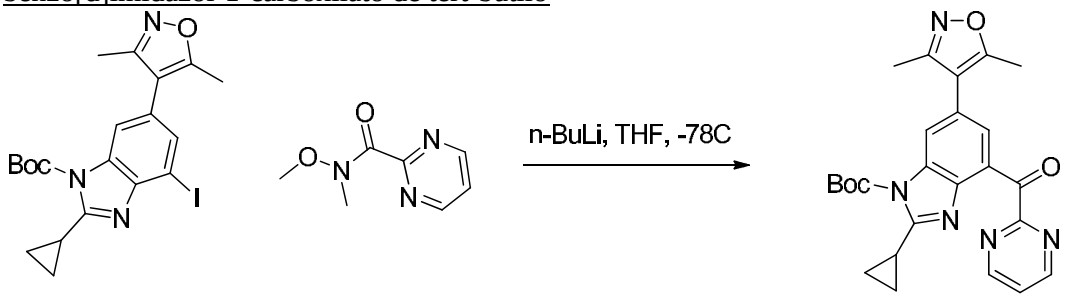
**[00798]** Se sintetizó 4-(4-((1H-imidazol-1-il)(piridin-2-il)metil)-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol de manera similar al Ejemplo 249.

**[00799]** $C_{24}H_{22}N_6O$. 411,0 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 9,01-9,00 (m, 1H), 8,66-8,65 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34-1,24 (m, 4H).

**Ejemplo 251**

ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-251)

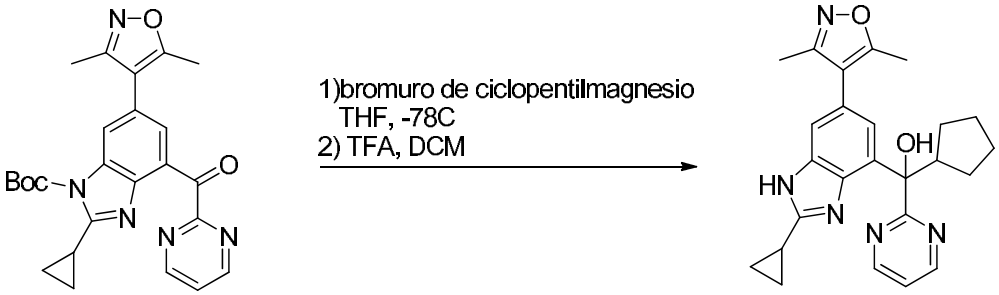
Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00800]** En un balón purgado con argón y seco se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (2,00g 0,004 mol) en THF (75 mL) y recipiente se colocó en un baño a -78C. A la reacción se agregó n-butillitio (3,39 mL, 0,01mol) durante un periodo

de 2 minutos. Se agregó N-metoxi-N-metilpirimidin-2-carboxamida (1,74g 0,01mol) en 25ml de THF rápidamente y la reacción se dejó agitar durante 10 minutos. A la reacción se agregó cloruro de amonio saturado (50 mL) seguido por EtOAc (250 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite marrón oscuro. El material luego se purificó mediante cromatografía en fase normal con EtOAc/hexanos 0-50% para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo que se usó para los ejemplos siguientes.

Paso 2: ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol



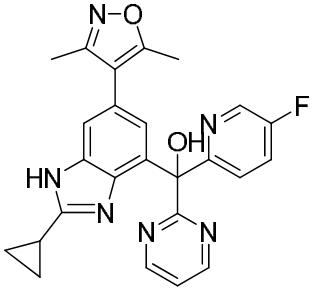

**[00801]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100mg, 0,21 mmol) en THF (5 mL), la reacción se enfrió a 0°C. Se agregó bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0M) (0,43 mL, 0,87 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, a la reacción se agregó cloruro de amonio saturado (15 mL) seguido por EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 mL), luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite amarillo. El material luego se hizo pasar a través de un tapón corto de sílice y se condensó. Este aceite luego se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos, luego se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se

purificó mediante RPHPLC (acetonitrilo/agua 5-50%), dando ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol.

$C_{25}H_{27}N_5O_2$ MS = 430,23 (M + H+). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 10,83 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 1,70 – 1,43 (m, 6H), 1,37 (s, 1H), 1,34 – 1,13 (m, 7H).

**Ejemplo 252**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-252)



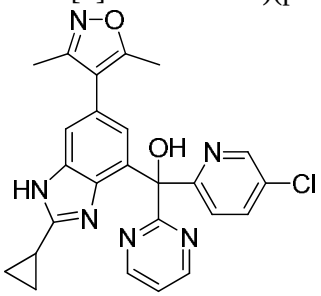

**[00802]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol usando bromuro de 5-fluoro-2-piridinilmagnesio y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en forma similar al Ejemplo 248 paso 2.

**[00803]** $C_{25}H_{21}FN_6O_2$ MS = 457,27 (M + H+). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,39 (s, 0H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, J = 10,5 Hz, 0H), 2,18 (s, 2H), 1,36 – 1,28 (m, 2H), 1,28 – 1,16 (m, 2H).

**Ejemplo 253**

(5-cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-253)

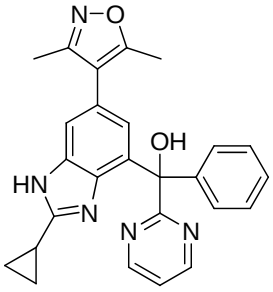


**[00804]** Se sintetizó (5-cloropiridin-2-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol usando bromuro de 5-cloro-2-piridinilmagnesio y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en forma similar al Ejemplo 248, paso 2.

**[00805]** $C_{25}H_{21}ClN_6O_2$ MS = 473,36 ($M + H^+$). $^1H$ RMN (400 MHz, Cloro-formo-d) d 8,79 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 – 1,18 (m, 7H), 0,92 – 0,83 (m, 1H).

**Ejemplo 254**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-254)



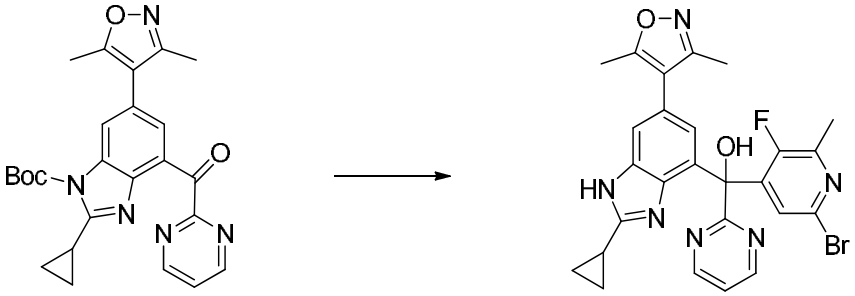
**[00806]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(fenil)(pirimidin-2-il)metanol usando bromuro de fenil-magnesio y 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-

1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo en forma similar al Ejemplo 248, paso 2.

**[00807]** $C_{26}H_{23}N_5O_2$ MS = 438,28 (M + $H^+$). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 8,82 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 7,22 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,41 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,42 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,38 – 1,29 (m, 2H), 1,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

**Ejemplo 255**

(6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol (1020-255)




**[00808]** A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metilpiridina (165 mg, 0,87 mmol) en THF (5 mL) se agregó BuLi (56 mg, 0,87 mmol, 1,6 M en hexanos) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. A la solución se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(pirimidin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. Se agregó $NH_4Cl$ acuoso y la solución se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-10%) para dar el intermediario N-Boc protegido que se disolvió en THF (2 mL), TFA (2 mL) y

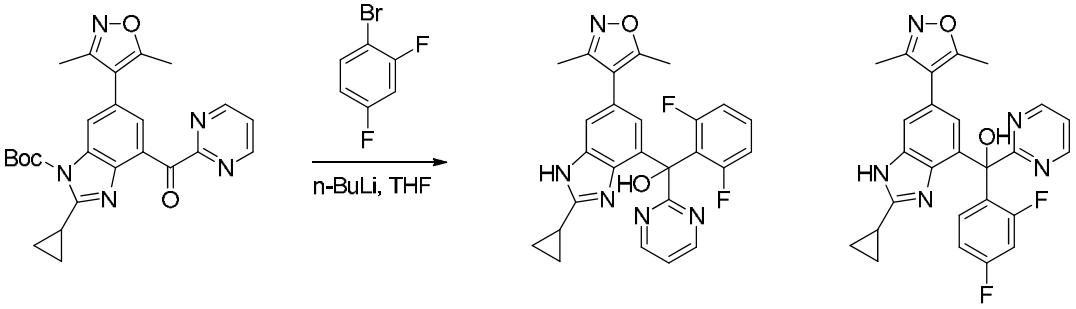
agua (0,1 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 3h y se concentró hasta secar bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC para dar (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)metanol.

**[00809]** $C_{26}H_{22}BrFN_6O_2$. MS. m/z 549,5 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 2,61 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,60 – 1,51 (m,2H), 1,51 – 1,38 (m, 2H).

**Ejemplo 256 y 257**

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-256) y

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol (1020-257)




**[00810]** Se disolvió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (520 mg, 2,70 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó por goteo n-BuLi (1,68 mL, 2,70 mmol, 1,6 M) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos a -78 °C. A la reacción se agregó el Compuesto A. La reacción se dejó agitar durante 30 minutos y a la reacción se agregó cloruro de amonio saturado (15 mL) seguido por EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (15 mL) luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite. El material luego se hizo

pasar a través de un tapón corto de sílice y se condensó. Este aceite luego se disolvió en DCM (5 mL) y se agregó TFA (1 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró para dar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal con MeOH/DCM (0-10%).

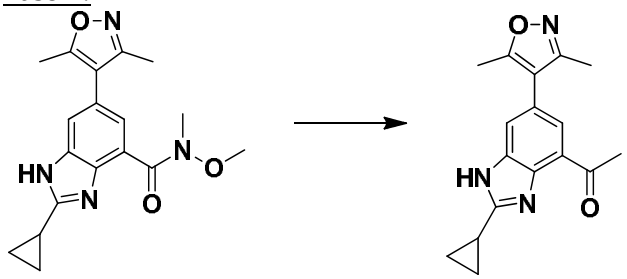
**[00811]** (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol: $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ MS = 474,22 (M + $H^+$). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,83 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 17,4, 1,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 3H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 2,60 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,16 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,34 (m, 2H)

**[00812]** (2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,4-difluorofenil)(pirimidin-2-il)metanol: $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2$ MS = 474,28 (M + $H^+$). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,85 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,22 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 2,99 (s, 0H), 2,86 (d, J = 0,8 Hz, 0H), 2,59 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,43 – 1,37 (m, 2H).

**Ejemplo 258**

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol (1020-258)

Paso 1:

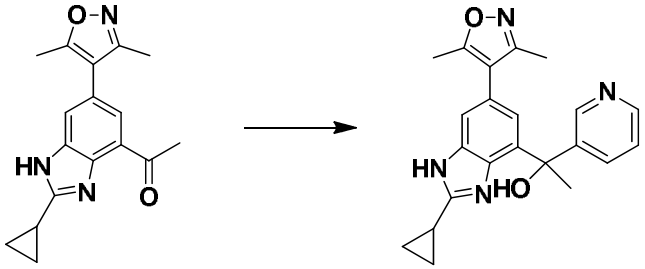



**[00813]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-metoxi-N-

metil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (116mg, 0,34 mmol) en THF (2 ml) y el recipiente de la reacción se colocó en baño de hielo. A la solución se agregó bromuro de metilmagnesio (0,45 mL, 3M en THF) y se agitó a 0°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se volvió a extraer con EtOAc, y el solvente orgánico se evaporó para dar 116mg de 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanona.

**[00814]** $C_{17}H_{17}N_3O_2$. 296,2 (M+1).

Paso 2:

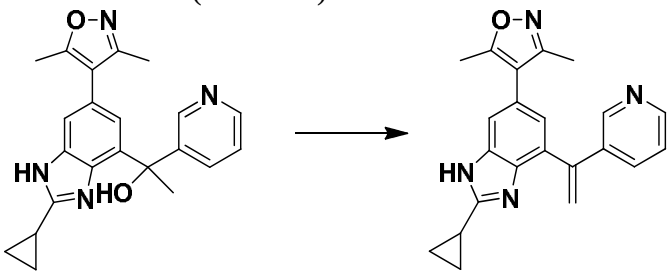


**[00815]** Se disolvió 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanona (30mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml), el recipiente de la reacción se colocó en baño de hielo. A la solución se agregó bromuro de 2-piridilmagnesio (2,4 mL, 0,25M en THF) y se agitó temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se volvió a extraer con EtOAc, el solvente orgánico se evaporó y luego se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol.

**[00816]** $C_{22}H_{22}N_4O_2$. 373,3 (M-1). $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 8,34 (tt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 2H).

**Ejemplo 259**

4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-259)

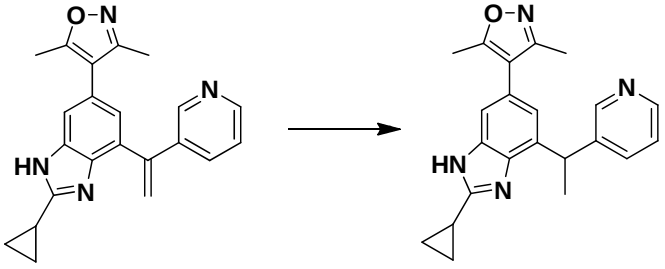


**[00817]** Se disolvió 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(piridin-3-il)etanol (10mg, 0,27 mmol) en 2ml de TFA y se calentó a 160°C en un reactor de microondas durante 6h. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00818]** $C_{22}H_{20}N_4O$. 357,3 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) 8,75 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,78-7,63 (m, 1H), 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H).

**Ejemplo 260**

4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-260)

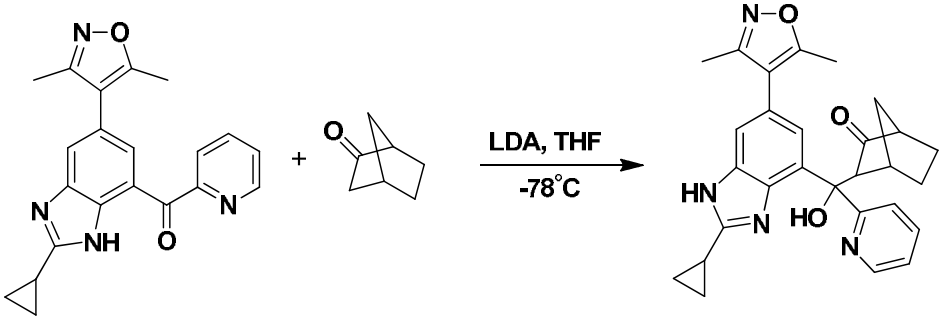


**[00819]** Se disolvió 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)vinil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (5mg, 0,014 mmol) en EtOAc (2 ml). El recipiente de la reacción se desgasificó y a la solución se agregó paladio (5mg, 10% sobre carbón activado). El recipiente se desgasificó nuevamente y se colocó un globo de hidrógeno en la parte superior del recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Luego la mezcla de reacción se filtró, se evaporó el solvente, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 5mg de 4-(2-ciclopropil-4-(1-(piridin-3-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00820]** $C_{22}H_{22}N_4O$. 359,3 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, $CD_3OD$) 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,85 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H).

**Ejemplos 261 y 262**

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1020-261) y (1020-262)




**[00821]** Se colocó norcanfor (494,84 mg, 4,49 mmol) en THF (40 ml) en un recipiente seco purgado con argón. La solución se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se agregó diisopropilamida de litio 2M (2,34 ml) lentamente y la reacción se

dejó en reposo durante 30 minutos. Luego se agregó rápidamente una solución de (2-ciclopropil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-7-il)(piridin-2-il)metanona (230 mg, 0,64 mmol) en 20 ml de THF y la reacción se dejó en agitación a -78°C durante 10 minutos. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar durante 30 minutos. La reacción se detuvo en EtOAc con cloruro de amonio acuoso en agitación y se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, luego salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida. Una porción de este material se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar 2 diastereómeros de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona.

**[00822]** LCMS (m/z +1) 469,2

**[00823]** 1020-261 **–** Diastereómero “A”

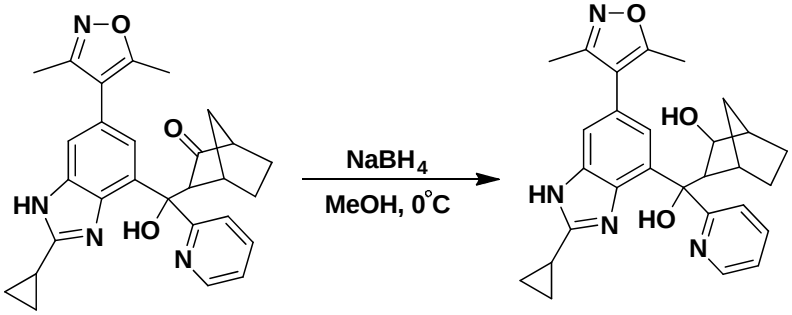
**[00824]** $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, J = 30,1 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J = 42,0 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,39 – 1,81 (m, 6H), 1,53 (dd, J = 31,5, 18,4 Hz, 2H), 1,36 – 1,06 (m, 5H), 0,89 (d, J = 50,4 Hz, 3H).

**[00825]** 1020-262 **–** Diastereómero “B”

**[00826]** $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,44 (s, 1H), 9,33 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (td, J = 8,0, 3,2 Hz, 2H), 1,68 (dp, J = 7,3, 4,1, 3,6 Hz, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 2H), 1,11 (qd, J = 6,2, 3,2 Hz, 3H), 0,95 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 263**

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-263)

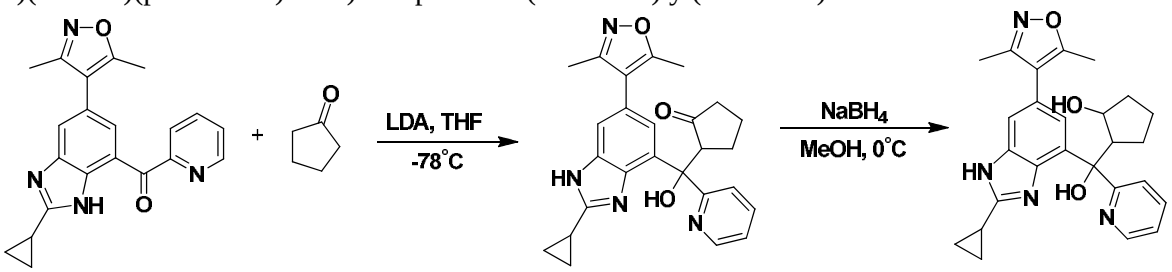



**[00827]** Se disolvió 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona cruda (300 mg, 0,64 mmol) en 25mLde metanol y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. A esto se agregó borhidruro de sodio (145 mg, 3,84 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 0°C. Luego de 2 horas la reacción se detuvo en EtOAc con cloruro de amonio acuoso en agitación y se extrajo 3x con EtAC, se lavó con agua, luego salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando Hex / EtOAc como eluyente. El material se volvió a purificar por HPLC en fase reversa para dar 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol como una mezcla racémica como la sal TFA.

**[00828]** LCMS (m/z +1) 471,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,62 (ddd, J = 5,1, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,85 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 2H), 4,23 – 4,13 (m, 1H), 2,68 (tt, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 4H), 1,96 – 1,81 (m, 3H), 1,55 – 1,28 (m, 10H).

**Ejemplo 264 y 265**

2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol (1020-264) y (1020-265)




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

**[00829]** Se colocó ciclopentanona (0,13 ml, 1,46 mmol) en THF (5 ml) en un recipiente seco purgado con nitrógeno. La solución se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se agregó diisopropilamida de litio 2M (0,73 ml) lentamente y la reacción se dejó en reposo durante 30 minutos. Luego se agregó lentamente una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de THF y la reacción se dejó en agitación a -78°C durante 10 minutos. La reacción se detuvo en EtOAc con cloruro de amonio acuoso en agitación, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes luego se eliminaron bajo presión reducida (92 mg, 100%).

**[00830]** LCMS (m/z +1) 443,1

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

**[00831]** Se colocó 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanona cruda (92 mg, 0,21 mmol) en 5 ml de metanol, se enfrió a 0°C bajo nitrógeno y se agregó borhidruro de sodio (23,75 mg, 0,63 mmol). La reacción se dejó agitar durante 2

horas a 0°C. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la reacción se diluyó en EtOAc y cloruro de amonio acuoso. La reacción luego se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes luego se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(piridin-2-il)metil)ciclopentanol como dos diastereómeros.

**[00832]** LCMS (m/z +1) 445,2

**[00833]** 1020-264 **–** Diastereómero “A”

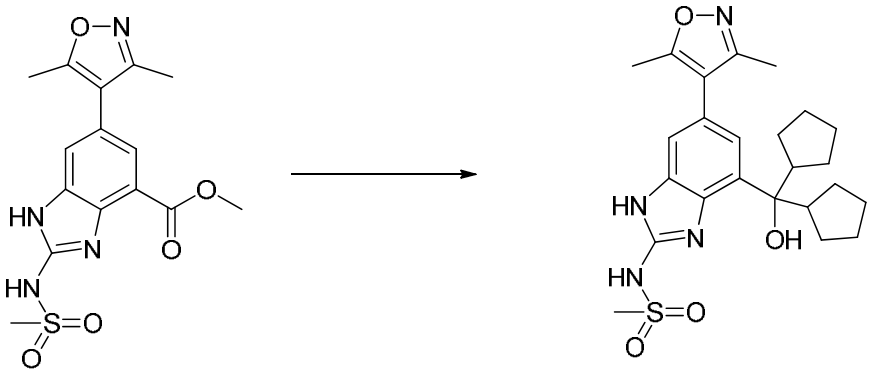
**[00834]** $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,53 – 8,39 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,93 (dt, J = 6,1, 4,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83 – 1,07 (m, 11H).

**[00835]** 1020-265 **–** Diastereómero “B”

**[00836]** $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,65 – 8,53 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,42 (ddd, J = 12,0, 8,5, 3,9 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 13,1, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,46 – 1,27 (m, 6H).

**Ejemplo 266**

N-(4-(diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-266)



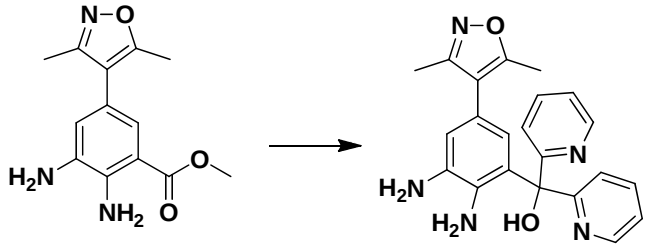
**[00837]** A una mezcla que contenía 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(metilsulfonamido)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y THF (3 mL) se agregó cloruro de cilopentilmagnesio (0,38 mL, 0,77 mmol, 7 equiv.) a 0°C durante 30 min. Después de completarse, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener N-(4-(diciclopentil(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida.

**[00838]** LCMS (m/z+1) 472,3. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 7,33 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,20 (bs, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 2H), 1,43 -1,15 (m, 16H.

**Ejemplo 267**

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-267)

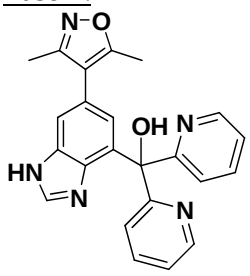
Paso 1:



**[00839]** Se agregó por goteo butillitio (1,6 M en hexanos, 21 mL, 34 mmol) a una solución de 2-bromopiridina (3,0 mL, 31 mmol) en MeTHF (100 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se agregó 2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (2g, 7,7 mmol) en MeTHF (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se detuvo con HCl 1M, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/$NH_4OH$) para dar (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol.

**[00840]** $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,53 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 2H), 7,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Paso 2:

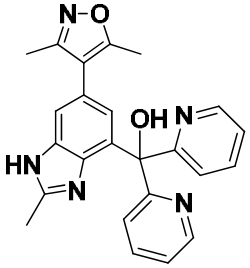



**[00841]** Se disolvió (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (75 mg, 0,19 mmol) en ácido fórmico (1 mL) y se calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00842]** $C_{23}H_{19}N_5O_2$ 398,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 9,22 (s, 1H), 8,51 (ddd, *J* = 5,0, 1,7, 0,9 Hz, 2H), 7,89 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 2H), 7,37 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

**Ejemplo 268**

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-268)

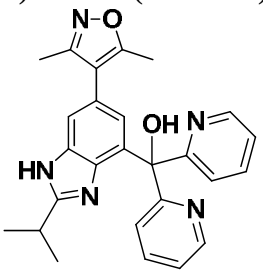


**[00843]** Una solución de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de acetimidato de etilo (52 mg, 0,52 mmol) se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar el producto deseado.

**[00844]** $C_{24}H_{21}N_5O_2$ 412,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,61 – 8,43 (m, 2H), 7,88 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,74 – 7,58 (m, 3H), 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

**Ejemplo 269**

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-269)

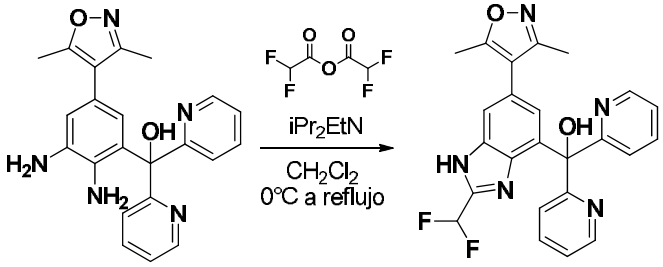


**[00845]** El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 268, usando clorhidrato de acetimidato de isopropilo.

**[00846]** $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) d 8,63 – 8,44 (m, 2H), 7,88 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,71 – 7,54 (m, 3H), 7,37 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,58 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 270**

(2-(difluorometil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-270)

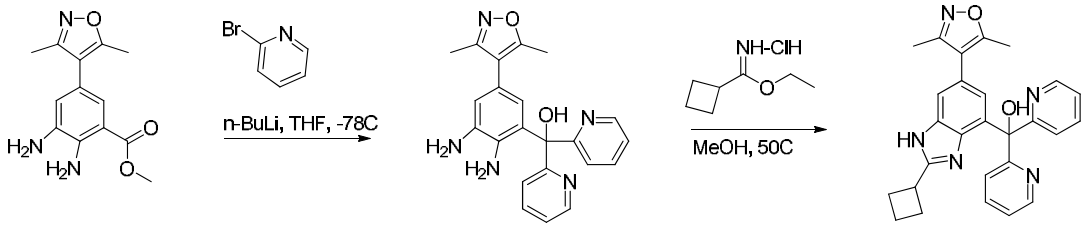



**[00847]** Se trató (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (30,0 mg, 0,049 mmol) con anhídrido difluoroacético (8,5 mg, 0,049 mmol) en presencia de $iPr_2EtN$ (0,1 mL) en $CH_2Cl_2$ (3 mL) a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante 15 h. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar (2-(difluorometil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[00848]** $C_{24}H_{19}F_2N_5O_2$. MS. 448,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,23 (td, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (ddd, *J* = 8,0, 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 51,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 271**

(2-ciclobutil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-271)




Paso 1:

**[00849]** Se disolvió 2-bromopiridina (1,83 mL, 19 mmol) en THF (75 mL) y luego se enfrió a -78C. Luego se agregó N-BuLi (12 mL, 19 mmol, 1,6M). La reacción se dejó agitar durante 2 minutos después de agregar (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzoato de metilo (1,0 g, 3,8 mmol) en THF (25 mL) y la reacción se dejó agitar durante 30 minutos. A la reacción se agregó cloruro de amonio saturado (50 mL) seguido por EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL) luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite oscuro.

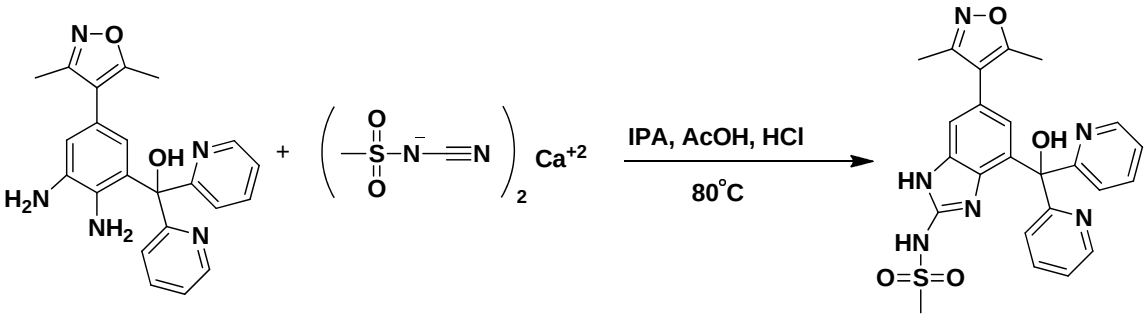
Paso 2:

**[00850]** El material luego se pasó a través de un tapón corto de sílice y se concentró para dar 350 mg de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol. Se agregó (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,26 mmol) y se disolvió en MeOH (10 mL) y a esto se agregó clorhidrato de ciclobutancarbimidato de etilo (64 mg, 0,39 mmol). La reacción luego se calentó a 50°C durante 2h. La reacción luego se concentró y se purificó por RPHPLC (acetonitrilo/agua) 0-50%

**[00851]** $C_{27}H_{25}N_5O_2$ MS = 452,25 ($M + H^+$). $^1H$ RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 8,56 (dt, J = 4,8, 1,4 Hz, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 16,9, 8,0 Hz, 1H), 2,49 (q, J = 9,7 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 4H), 1,25 (s, 1H).

**Ejemplo 272**

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida (1020-272)

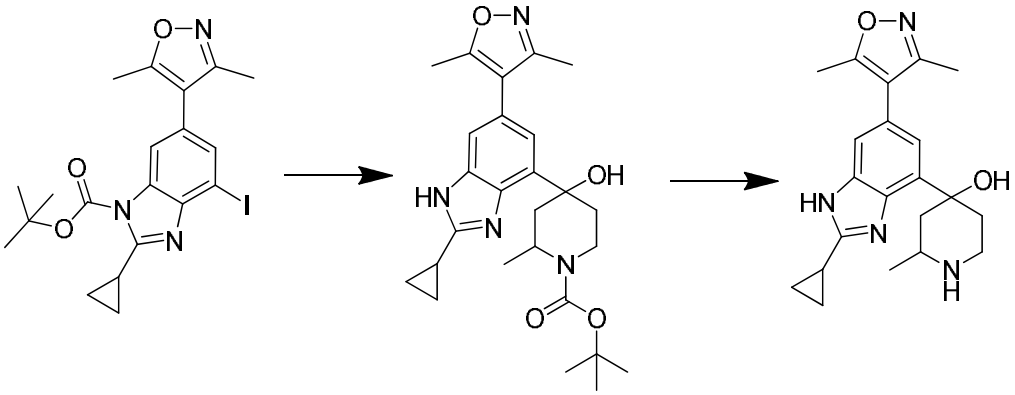



**[00852]** La preparación de N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida a partir de (2,3-diamino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)di(piridin-2-il)metanol se llevó a cabo de manera similar a N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida. Los sólidos aislados luego se purificaron por HPLC en fase reversa para obtener N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxidi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metansulfonamida como una sal de TFA.

**[00853]** LCMS (m/z +1) 491,2 $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,96 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,50 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz, 2H), 7,87 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

**Ejemplo 273**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (1020-273)



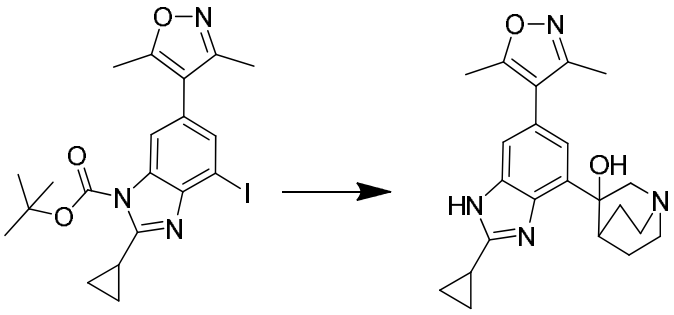
**[00854]** A una solución de ioduro (0,070 g) y cetona (0,047 g) a -78°C en THF (4 ml) se agregó por goteo BuLi (2,5 M, hexanos, 0,1 ml) y la solución se calentó a temperatura ambiente (paso 1). Después de agregar MeOH (1 ml), se eliminaron los materiales volátiles, el residuo se disolvió en TFA, se eliminaron los materiales volátiles, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5-metilpiperidin-3-il)metanol (paso 2).

Paso 1: LCMS (m/z +1) 467,1

Paso 2: LCMS (m/z +1) 367,1. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,43 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,54 (dtd, J = 18,3, 7,6, 6,9, 4,4 Hz, 2H), 3,38 (p, J = 1,6 Hz, 0H), 3,11 (ddd, J = 13,2, 7,7, 3,8 Hz, 1H), 3,03 (p, J = 1,6 Hz, 0H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,56 – 1,38 (m, 3H), 1,31 (dt, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 274**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(quinuclidin-3-il)metanol (1020-274)



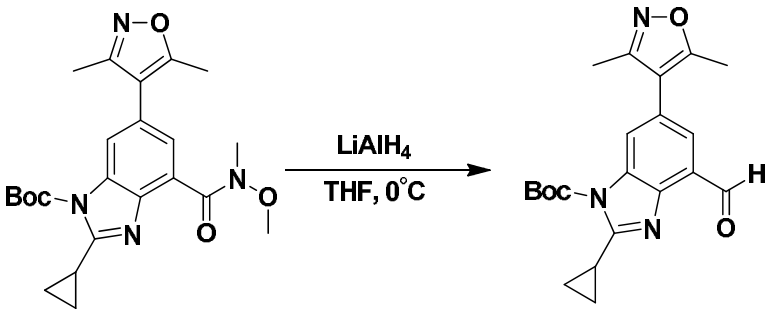
**[00855]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(quinuclidin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 273 usando quinuclidin-3-ona.

**[00856]** LCMS (m/z +1) 379,3

**Ejemplo 275**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol (1020-275)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

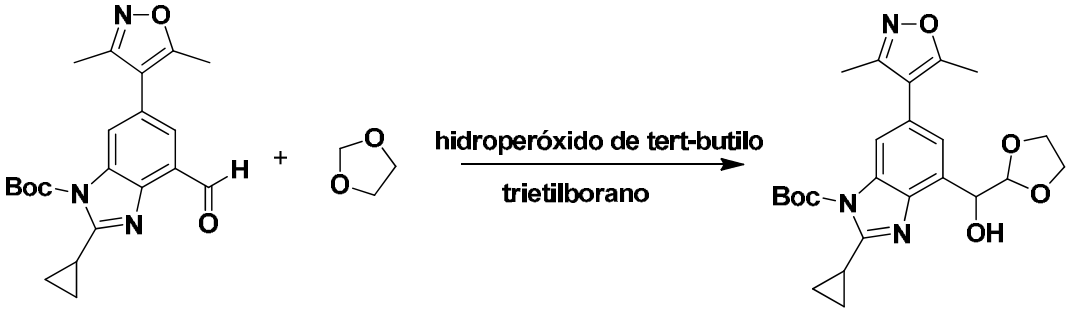



**[00857]** En un recipiente secado a la llama purgado con nitrógeno se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 11,35 mmol) y 20 ml de THF. La reacción se agitó y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. A esto se agregó lentamente hidruro de litio y aluminio en éter dietílico 1M (18 ml, 18 mmol). La reacción se detuvo en un recipiente grande de EtOAc bajo agitación con cloruro de

amonio diluido previamente enfriado a 0°C. La suspensión cruda se filtró a través de celite, se extrajo con EtOAc (3x) y los materiales orgánicos se lavaron con agua y luego salmuera. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo 3,57 g (82,5%) como un polvo amarillo.

**[00858]** LCMS (m/z +1) = 381,8

Paso 2: Preparación de 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

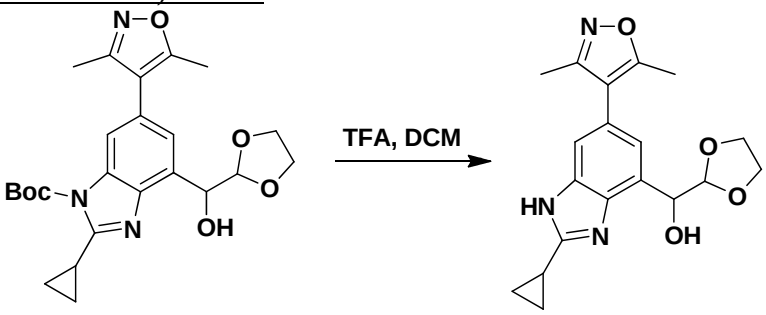



**[00859]** Se enfrió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,31 mmol) en 1,3-dioxolano (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno. A esto se agregó trietilborano 1M (7,87 ml) seguido por hidroperóxido de tert-butilo en decano 5,5M (2,38 ml). La reacción se dejó calentar y se hizo reaccionar durante 3 días. A la reacción luego se agregó solución de $NH_4OH$ (5 mL) y luego de agitar durante 5 minutos se agregó solución de $FeSO_4 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ (5 mL). La solución se extrajo con EtOAc 3x, se lavó con agua, se agregó solución de $FeSO_4 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida para dar 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-

il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo como una película color amarillo. (212 mg, 32 %)

**[00860]** LCMS (m/z +1) 455,9

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




**[00861]** Se colocó 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo crudo (53 mg, 0,116 mmol) en 5 mL de DCM y a esto se agregó 1mL de TFA y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)metanol.

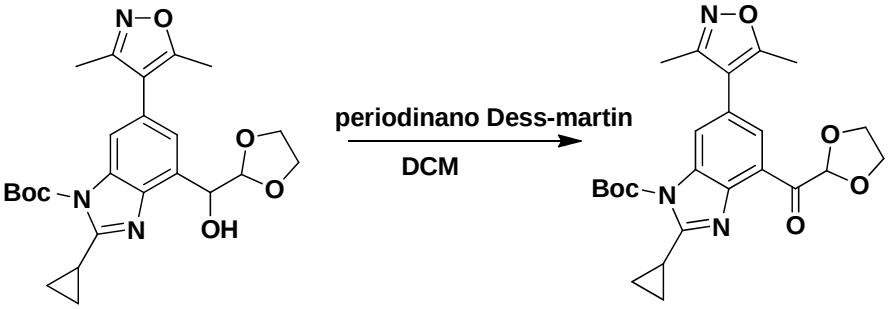
**[00862]** LCMS (m/z +1) 356,1. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 7,46 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,24 – 5,93 (m, 1H), 5,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,87 (q, J = 7,6, 7,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,43 – 1,22 (m, 4H).

**Ejemplo 276**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol (1020-276)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolan-

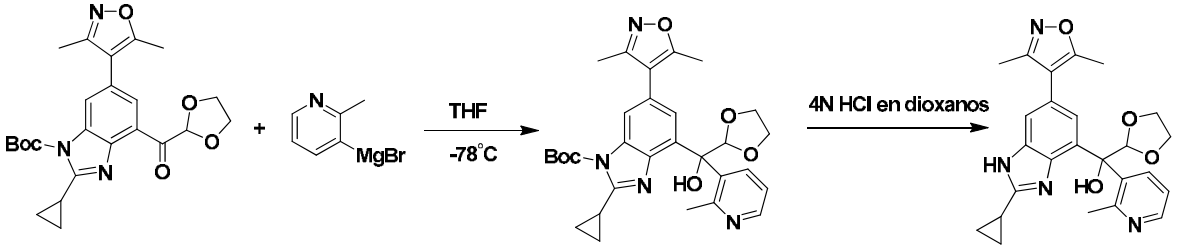
2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00863]** Se colocó 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,32 mmol) en 100 mL de DCM y a esto se agregó periodinano Dess-Martin (594,56 mg, 1,58 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego de 1 hora la reacción se detuvo con tiosulfato de sodio acuoso y se agitó durante 15 minutos. La reacción luego se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con tiosulfato de sodio, agua, salmuera y finalmente se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando Hex / EtOAc como eluyente para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 27%).

**[00864]** LCMS (m/z +1) 453,8

Paso 2: Preparación de 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo



**[00865]** Se colocó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,3-dioxolan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. A esto se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio 0,25M (1,31 ml) a lo largo de 5 minutos. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 30 minutos. La reacción luego se detuvo con EtOAc / cloruro de amonio en agitación, se extrajo 3x con EtOAc, los materiales orgánicos se lavaron con cloruro de amonio, agua, salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando Hex / EtOAc como eluyente para dar 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 34%).

**[00866]** LCMS (m/z +1) 546,3

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

**[00867]** Se disolvió 4-((1,3-dioxolan-2-il)(hidroxi)(2-metilpiridin-3-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (20 mg, 0,037 mmol) en 2 ml de HCl en dioxano 4N y 2 mL de etanol y se calentó a 75°C durante 1 hora. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el material se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,3-dioxolan-2-il)(2-metilpiridin-3-il)metanol como una mezcla de diasterómeros.

**[00868]** LCMS (m/z +1) 447,1. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,86 (td, J = 14,4, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,87 (dt, J = 15,4, 6,2 Hz, 4H), 2,81 (s, 1H), 2,43 – 2,29

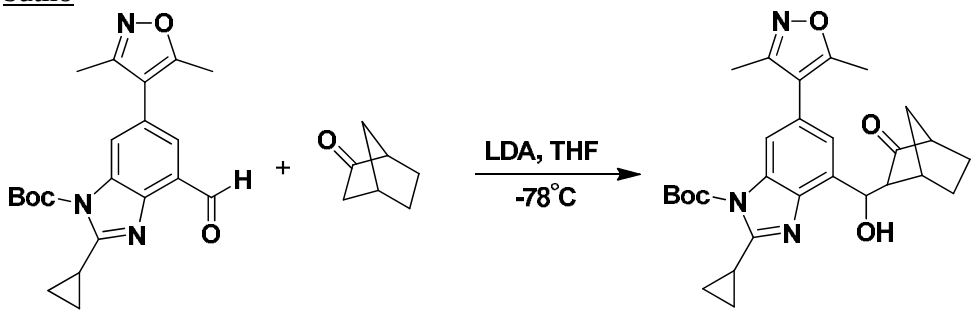
(m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,61 – 1,26 (m, 4H).

**Ejemplo 277 y 278**

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1020-277) y

(Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilen)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1020-278)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

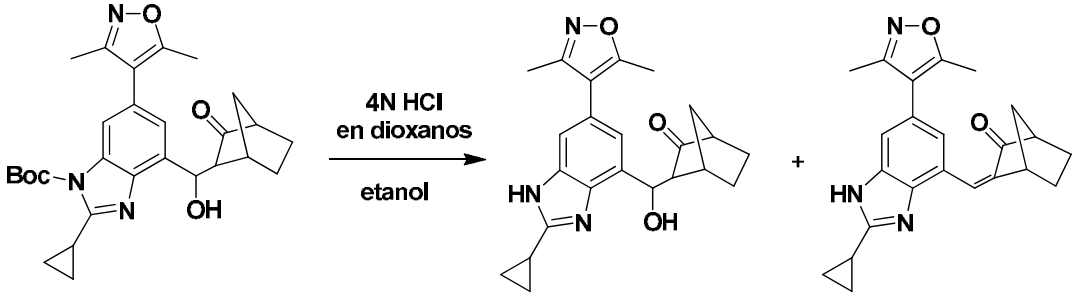



**[00869]** Se colocó 2-norbornanona (173,28 mg, 1,57 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. A esto se agregó lentamente diisopropilamida de litio en THF 2M (0,92 ml) a lo largo de 5 minutos y la solución resultante se dejó agitar durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de THF lentamente. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 10 minutos antes de dejarse calentar. Cuando la solución alcanzó aproximadamente 0°C el material se detuvo con cloruro de amonio acuoso / EtOAc en agitación, se extrajo 3x con EtOAc, luego los materiales orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-

il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo crudo como una mezcla de isómeros (50 mg, 39%).

**[00870]** LCMS (m/z +1) 492,1

Paso 2: Preparación de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilen)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona




**[00871]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(-3-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de HCl en dioxano 4N y 2 mL de etanol y se calentó a 50°C durante 1 hora. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el material se purificó por HPLC en fase reversa para dar 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona y (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilen)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona como una mezcla de isómeros.

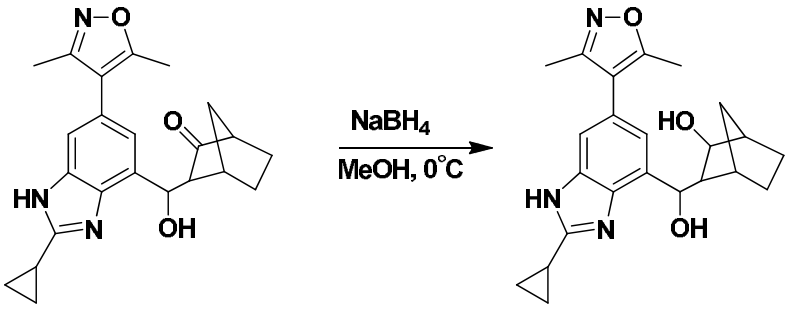
**[00872]** 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona: LCMS (m/z +1) 392,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 7,51 – 7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,22 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,32 (dd, J = 5,8, 2,9

Hz, 1H), 2,21 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,33 (td, J = 10,9, 10,1, 4,4 Hz, 7H).

**[00873]** (Z)-3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metilen)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona: LCMS (m/z +1) 374,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 8,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 3,00 – 2,73 (m, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,18 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 7,7 Hz, 8H).

**Ejemplo 279**

3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1020-279)



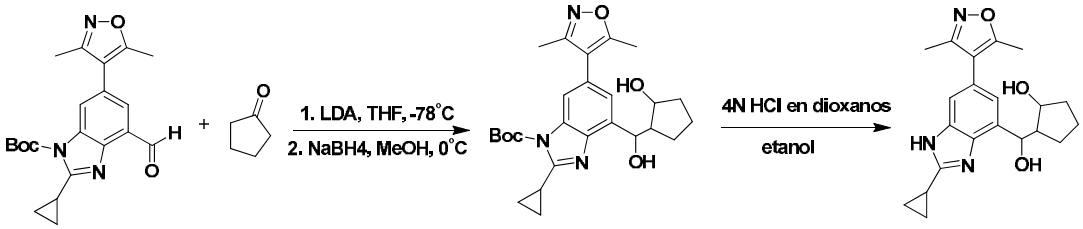

**[00874]** Se disolvió 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (15 mg, 0,04 mmol) en MeOH 1M y se enfrió a 0°C bajo argón. A esto se agregó borhidruro de sodio (4,35 mg, 0,11 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc / cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, luego salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)biciclo[2.2.1]heptan-2-ol como una mezcla de isómeros.

**[00875]** LCMS (m/z +1) 394,3. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,48 – 0,91 (m, 9H).

**Ejemplo 280**

2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanol (1020-280)




Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

**[00876]** Se colocó ciclopentanona (0,14 ml, 1,57 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C bajo argón. A esto se agregó lentamente diisopropilamida de litio en THF 2M (0,92 ml) a lo largo de 5 minutos y la solución resultante se dejó agitar durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en 2 ml de THF lentamente. La reacción se dejó agitar a -78°C durante 10 minutos, se detuvo con cloruro de amonio acuoso / EtOAc en agitación, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, luego salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida. El material se recogió inmediatamente en 5 mL de metanol, se enfrió a 0°C y se agregó borohidruro de sodio (19,83 mg, 0,52 mmol). La reacción se dejó calentar

a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc / cloruro de amonio acuoso, se extrajo 3x con EtOAc, se lavó con agua, luego salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio antes de eliminar los solventes bajo presión reducida para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo crudo como mezcla racémica de 2 diasterómeros.

**[00877]** LCMS (m/z +1) 468,2

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

**[00878]** Se colocó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxiciclopentil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (122 mg, 0,26 mmol) en etanol (5 ml) y 2,5 ml de HCl en dioxano. La mezcla luego se calentó a 65℃ durante 40 minutos. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar la sal TFA de 2-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)metil)ciclopentanol como una mezcla racémica de 4 diasterómeros.

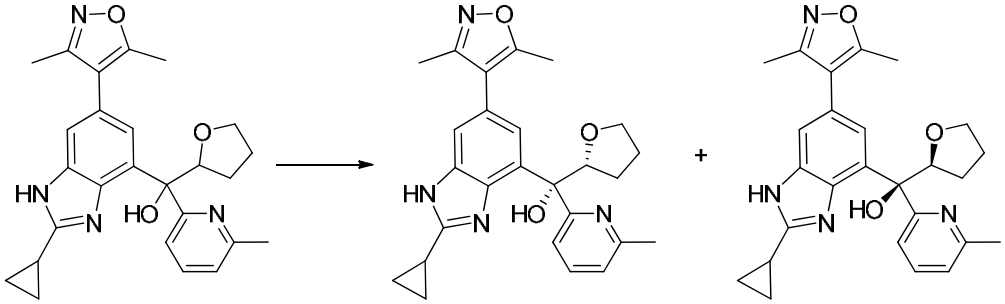
**[00879]** LCMS (m/z +1) 368,2. $^{1}$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 7,46 (dq, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 1H), 5,10 (d, J = 9,1 Hz, 0,3H), 5,01 (d, J = 9,1 Hz, 0,3H), 4,92 (d, J = 9,1 Hz, 0,3H), 4,87 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 4,34 (t, J = 3,5 Hz, 0,3H), 4,10 (dt, J = 6,2, 4,3 Hz, 0,3H), 3,85 (q, J = 5,3 Hz, 0,5H), 3,61 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 0,3H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,39 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,21 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 1,88 – 1,26 (m, 10H).

**Ejemplo 281 y 282**

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

metilpiridin-2-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-281) y

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-282)



1020-281 1020-282

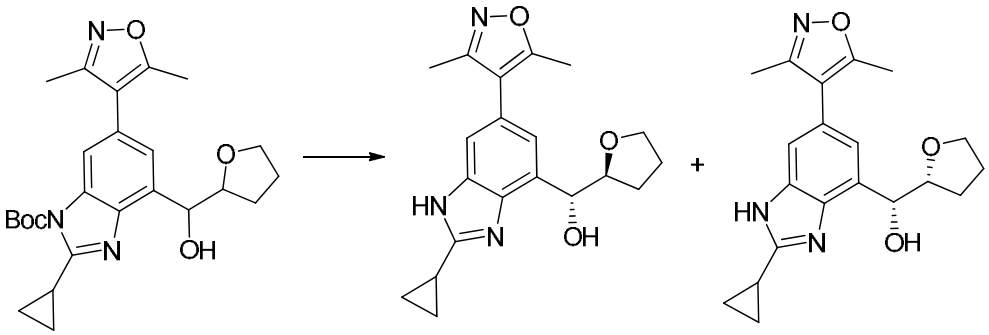
**[00880]** A partir del Ejemplo 114, la mezcla se separó para dar los dos enantiómeros usando columna de HPLC quiral.

LCMS (m/z +1) 445,23

**Ejemplo 283 y 284**

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-283) y

(R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-284)



**[00881]** A 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (36 mg, 0,079 mmol, 1 equiv.) se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar du-

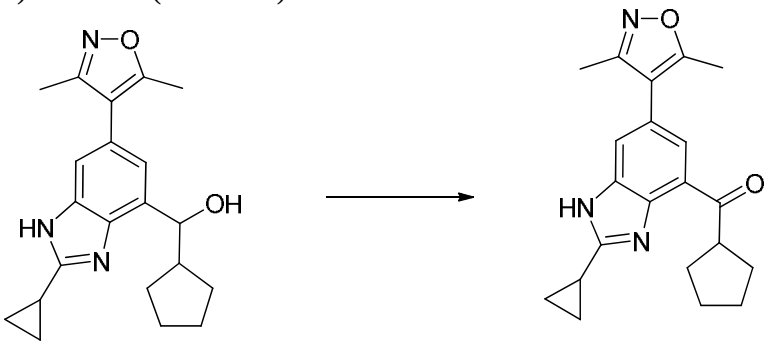
rante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener una mezcla de isómeros. Luego se separó para dar los dos isómeros usando separación por HPLC quiral para obtener (R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanol y (R)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanol.

**[00882]** Compuesto 1020-283: LCMS (m/z +1) 352,46. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1 H), 3,89-3,80 (m, 1 H), 3,78 -3 ,60 (m, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,28 (m, 1 H), 1,49 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 4H), 1,34 (dd, J = 4,9, 2,7 Hz, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -77,91.

**[00883]** Compuesto 1020-284: LCMS (m/z +1) 352,42. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,33 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 1H), 3,79 (q, *J* = 7,3, 6,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,25 (s, 5H), 1,95 – 1,68 (m, 5H), 1,21 (ddt, *J* = 10,3, 7,5, 2,6 Hz, 5H).

**Ejemplo 285**

Ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanona (1020-285)



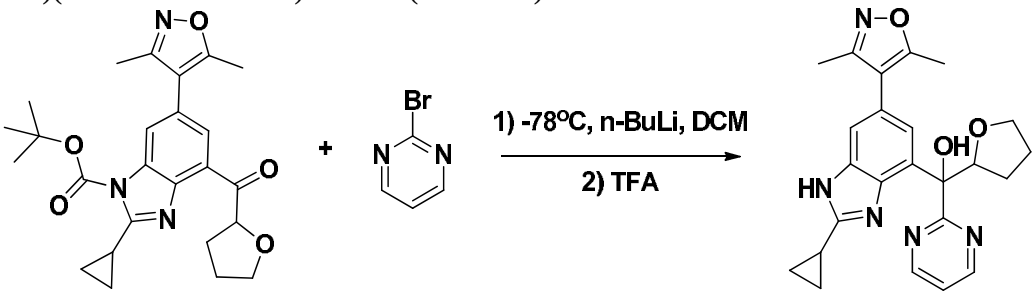

**[00884]** En un recipiente que contenía ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (25 mg, 0,07 mmol, 1

equiv.) en DCM (3 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (150 mg, 0,36 mmol, 5 equiv.). La reacción se extrajo con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener ciclopentil(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanona.

**[00885]** LCMS (m/z+1) 350,28. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,00 -3,90 (m, 1 H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1 H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 4H). $^{19}$F RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -77,91.

**Ejemplo 286**

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-286)



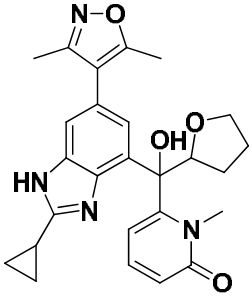

**[00886]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-bromopirimidina (111 mg, 0,70 mmol) en DCM se agregó n-BuLi (0,39 mL, 0,62 mmol) a -78°C. La solución se dejó agitar durante 30 minutos, y luego se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,16 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos.

La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(pirimidin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

**[00887]** $C_{24}H_{25}N_5O_3$. MS. m/z 432,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,92 (dt, *J* = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 3,76 (dd, *J* = 12,4, 7,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

**Ejemplo 287**

6-((2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1020-287)

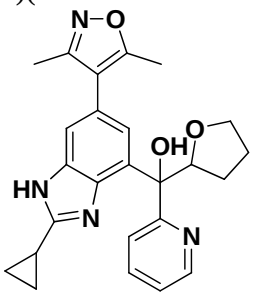



**[00888]** Se sintetizó 6-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona de manera similar al Ejemplo 286, reemplazando 2-bromopirimidina por 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (128 mg, 0,68 mmol), y DCM por THF como solvente.

**[00889]** $C_{26}H_{28}N_4O_4$. MS. m/z 641,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,61 (dd, *J* = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 – 1,79 (m, 3H), 1,59 (td, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 2H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).

**Ejemplo 288**

(2-Ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-288)



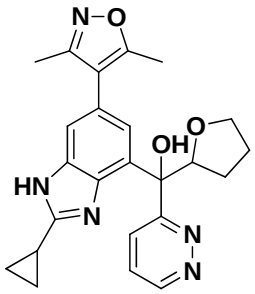

**[00890]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol de manera similar al Ejemplo 286, utilizando 6-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de 2-bromopiridina.

**[00891]** $C_{25}H_{26}N_4O_3$. MS. m/z 431,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,25 (td, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,85 (dd, *J* = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 2,67 (ddd, *J* = 13,5, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 4H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,45 – 1,38 (m, 2H).

**Ejemplo 289 y 290**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiómero 1 (1020-289) y

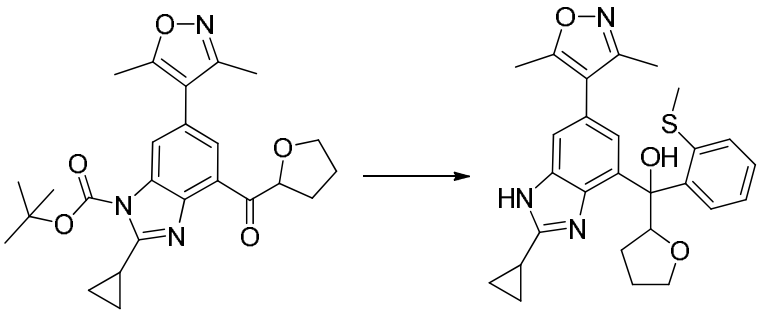
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol enantiómero 2 (1020-290)



**[00892]** Los enantiómeros se resolvieron usando una columna Chiralpak AD-H (Heptano:IPA, 70:30) para dar los dos compuestos del título.

**Ejemplo 291**

2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (1020-291)



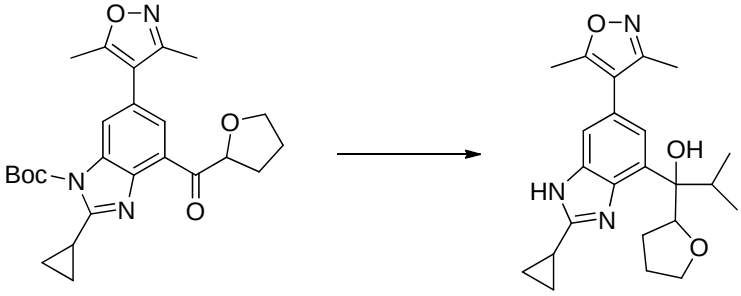
**[00893]** La cetona (0,1g) se disolvió en 2-Me-THF (4 ml), se enfrió a -20 C, y se agregó reactivo de Grignard (0,1 ml, 0,5 M en THF) por goteo. Luego de agitar durante 20 min, se agregó MeOH (1 ml), se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-(metiltio)fenil)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[00894]** LCMS (m/z +1) 440,1. $^{1}$H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d3) d 12,05 (s, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz,

0H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 7,7, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 0H), 7,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 7,6, 6,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 2H), 3,77 – 3,58 (m, 1H), 2,52 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,83 – 1,48 (m, 7H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 1H), 1,19 (s, 1H).

**Ejemplo 292**

1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol (1020-292)

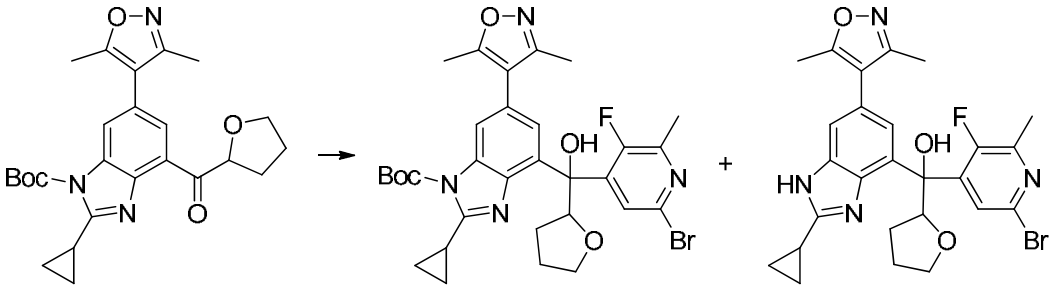



**[00895]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,22 mmol) en tolueno (4 mL) se agregó iPrMgCl (273 mg, 2,66 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con $NH_4Cl$ acuoso, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-15%), luego (EtOAc en hexano 0-60%) para dar el producto como intermediario N-Boc que se disolvió en una mezcla de MeTHF (2 mL), TFA (2 mL) y $H_2O$ (0,2 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. La solución se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante HPLC para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-metil-1-(tetrahidrofuran-2-il)propan-1-ol.

**[00896]** $C_{23}H_{29}N_3O_3$. MS. m/z 396,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,91 – 3,76 (m, 2H), 2,66 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 2,54 – 2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,46 – 1,33 (m, 2H), 0,94 (dd, *J* = 13,2, 6,8 Hz, 6H).

**Ejemplo 293**

(6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-293)



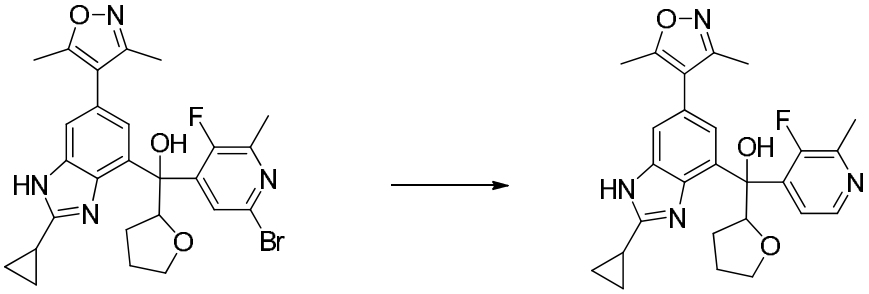

**[00897]** A una solución de 2-bromo-5-fluoro-6-metil-2-piridina (337 mg, 1,77 mmol) en THF (10 mL) se agregó BuLi (0,113 mg, 1,77 mmol) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. A la solución se agregó una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,443 mmol) en THF (2 mL) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h. Se agregó $NH_4Cl$ acuoso y la solución se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-10%) para dar 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo y (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

**[00898]** 4-((6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo: $C_{31}H_{34}BrFN_4O_5$. MS. m/z 640,6 (M+1). $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 7,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,4, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,88 (td, *J* = 7,5, 5,2 Hz, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,76 (m, 4H), 1,68 (s, 9H), 1,18 (ddt, *J* = 10,8, 5,3, 2,6 Hz, 4H).

**[00899]** (6-Bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol: $C_{26}H_{26}BrFN_4O_3$. MS. m/z 541,5 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-d4). 1H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 5,07 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,01 – 1,86 (m, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,56 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 1,47 – 1,33 (m, 2H).

**Ejemplo 294**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-294)



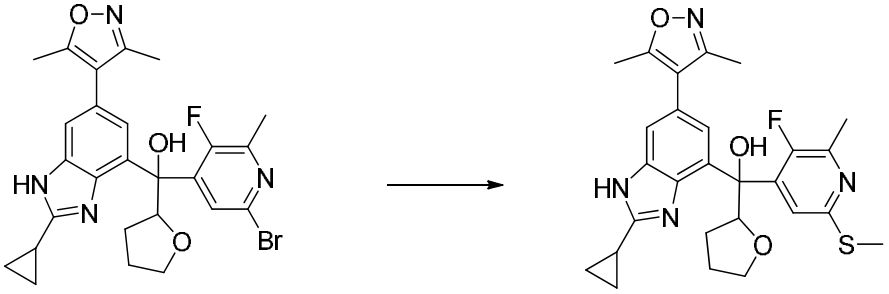

**[00900]** Una mezcla de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (25 mg, 0,046 mmol) y Pd/C (10 % 10 mg) en MeOH (5 mL) se agitó bajo un globo de $H_2$ durante 3h. La mezcla de reacción se

filtró y el material filtrado se concentró hasta secar para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

**[00901]** $C_{26}H_{27}FN_4O_3$. MS. m/z 463,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 1H), 3,89 (ddd, *J* = 7,9, 6,4, 4,4 Hz, 1H), 2,73 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 3H), 1,78 (qd, *J* = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 2H), 1,43 (tt, *J* = 5,1, 3,8 Hz, 2H).

**Ejemplo 295**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (1020-295)




**[00902]** A una solución de (6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol (20 mg, 0,037 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaSMe (0,1 g, exceso) y la mezcla se calentó a 120 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(3-fluoro-2-metil-6-(metiltio)piridin-4-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanol.

**[00903]** $C_{27}H_{29}FN_4O_3S$. MS m/z 509,3 (M+1). 1H RMN (Metanol-$d_4$) d 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* =

6,8 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,68 (dq, *J* = 9,2, 5,3, 4,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,37 – 2,28 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,55 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 1,45 – 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 296**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol (1020-296)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

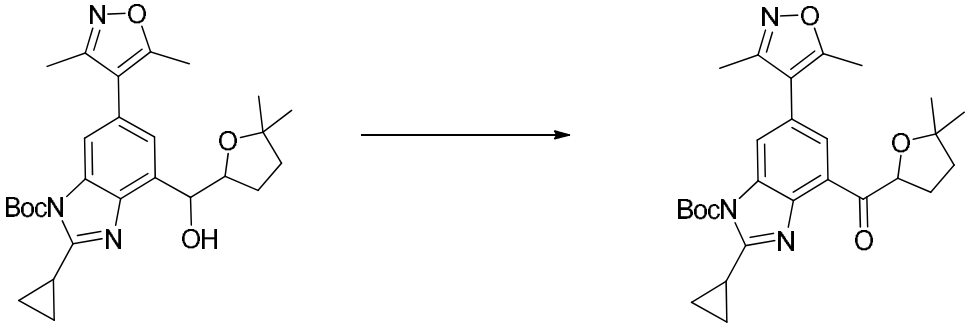



**[00904]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,57 mmol, 1 equiv.) se agregó 2,2-dimetiltetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió a 0 ℃ antes de agregar trietilborano (2,2 mL, 14,16 mmol, 9 equiv.). Se agregó hidroperóxido de tert-butilo (1,7 mL, 9,43 mmol, 6 equiv., 6 M en decano) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de $NH_4OH$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (con una solución de $FeSO_4.H_2SO_4.H_20$ (2 mL) y luego con $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de

tert-butilo (505 mg, r. 41%, dr 3:2).

**[00905]** LCMS (m/z +1) 481,14

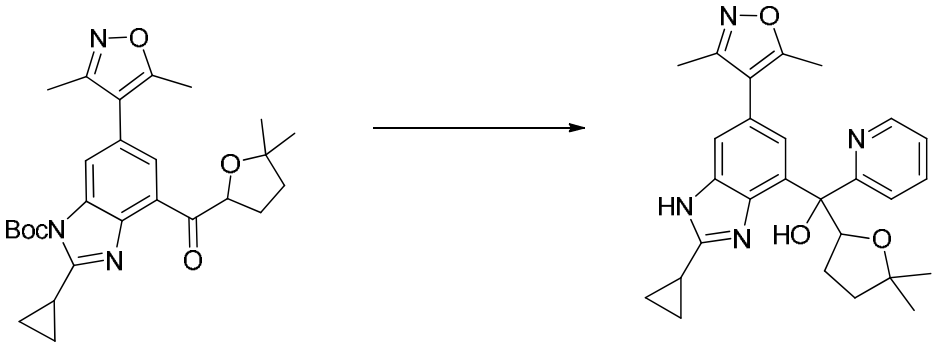
Paso 2: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butil




**[00906]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (505 mg, 0,73 mmol, 1 equiv.) se agregó DCM (100 mL) y periodinano Dess-Martin (467 mg, 1,10 mmol, 1,5 equiv.). Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (202 mg, r.57%).

**[00907]** LCMS (m/z +1) 480,51

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol



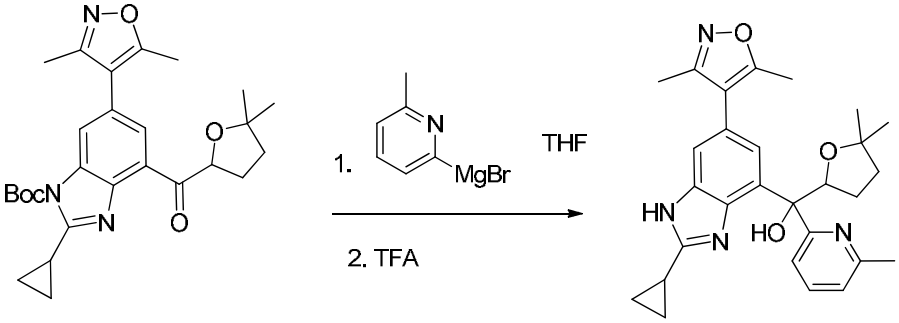

**[00908]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-bromopirimidina (99 µL, 1,04 mmol, 10 equiv.) en THF se agregó n-BuLi (0,71 mL, 1,14 mmol, 11 equiv.) a -78°C. La solución se dejó agitar durante 30 minutos, y luego se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridin-2-il)metanol.

**[00909]** $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,76 – 8,59 (m, 1H), 7,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 1H), 5,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 8,5, 5,0, 3,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 – 1,69 (m, 4H), 1,68 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 1H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,90.

**Ejemplo 297**

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

dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (1020-297)

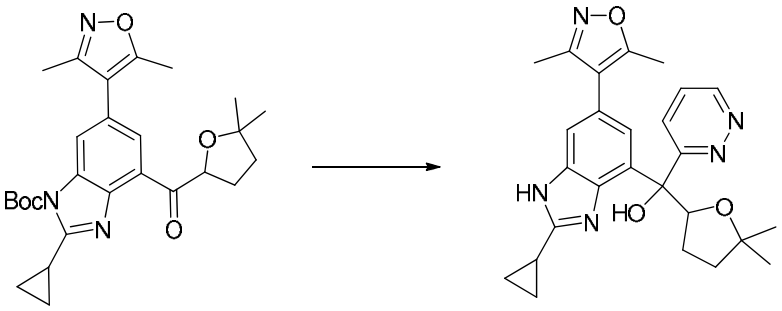



**[00910]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (5 mL) y a esto se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,5 mL, 0,63 mmol, 6 equiv., 0,25 M en THF, Rieke Metals). Una vez completa, la reacción se detuvo, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para obtener (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(6-metilpiridin-2-il)metanol (como un único diasterómero racémico).

**[00911]** $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,99 – 7,80 (m, 1H), 7,70 (q, J = 3,5 Hz, 3H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,67 (s, 4H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 4H), 2,24 (s, 4H), 2,05 – 1,81 (m, 2H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,54 – 1,47 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 6,1, 2,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 4H), 1,17 (s, 4H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,87.

**Ejemplo 298**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-298)



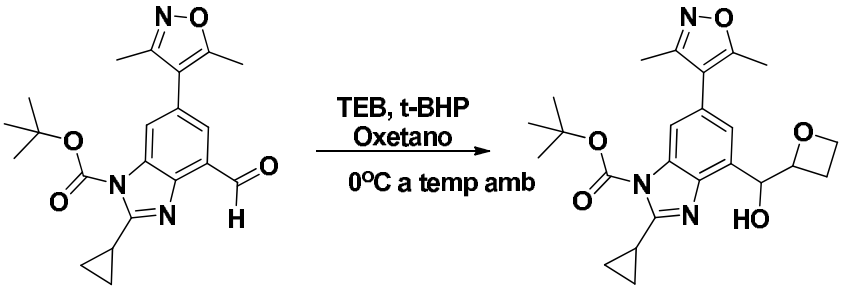

**[00912]** En un recipiente que contenía piridazina (110 µL, 1,15 mml, 8 equiv.) se agregó MeTHF (5 mL) y lentamente se agregó TMP.MgCl.LiCl (1,46 mL, 1,46 mmol, 10 equiv., 1M) a -78 °C a lo largo de 10 min. Luego de 45 minutos se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ML) lentamente a la reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)(piridazin-3-il)metanol (como un único diasterómero racémico).

**[00913]** LCMS (m/z +1) 460,23. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 9,33 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 0H), 9,18 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 0H), 9,11 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,5, 2,4 Hz, 0H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 0H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 – 2,11 (m, 5H), 2,13 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,58 (m, 4H), 1,58 – 1,45 (m, 4H), 1,45 – 1,34 (m, 4H), 1,34 – 1,10 (m, 8H), 1,06 (s, 1H). 19F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,96.

**Ejemplo 299**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol (1020-299)

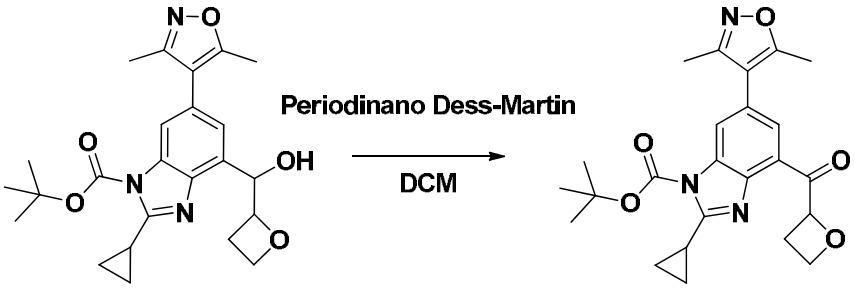
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00914]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,73 mmol) se agregó oxetano (10 mL) y se enfrió a 0 ℃ antes de agregar trietilborano (3,1 mL, 3,14, mmol, 1M en hexanos). Se agregó hidroperóxido de tert-butilo (0,27 mL, 1,6 mmol, 5,5M) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de $NH_4OH$ y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (con una solución de $FeSO_4.H_2SO_4.H_20$ (2 mL) y luego con $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

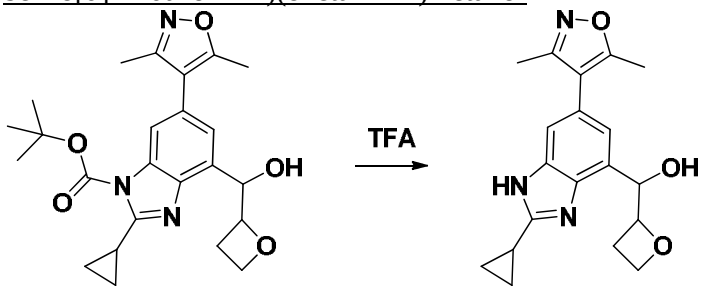
**[00915]** $C_{24}H_{29}N_3O_5$. MS. m/z 440,5 (M+1).

Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00916]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (155 mg, 0,35 mmol) se agregó periodinano Dess-Martin (0,194g, 0,46 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con tiosulfato de sodio saturado y se dejó agitar durante 20 minutos. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna (97,7 mg, 63% de rendimiento).

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



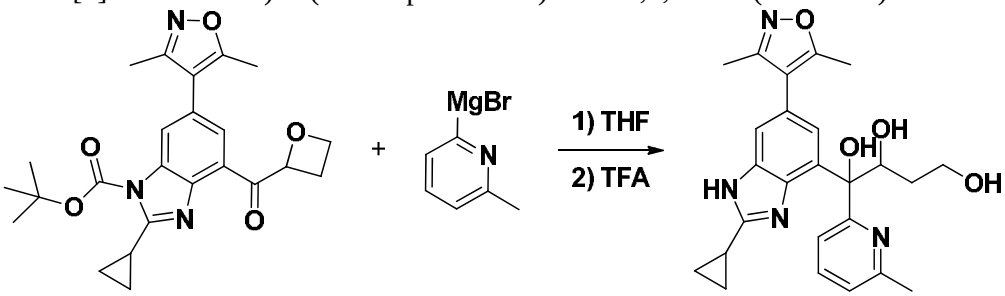

**[00917]** En un recipiente que contenía 5 mL de TFS se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (34 mg, 0,08 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos. Una vez completa la reacción, la solución se con-

centró al vacío y luego se purificó por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxetan-2-il)metanol.

**[00918]** $C_{19}H_{21}N_3O_3$. MS. m/z 440,5 (M+1).

**Ejemplo 300**

Preparación de 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butan-1,2,4-triol (1020-300)




**[00919]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,1 mmol) se agregó bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,74 mL, 0,69 mmol, 0,25M) en THF. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar 1-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)butan-1,2,4-triol.

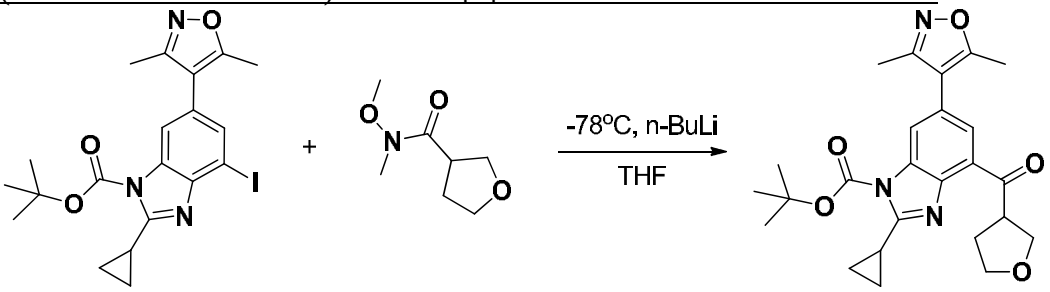
**[00920]** $C_{25}H_{28}N_4O_4$. MS. m/z 449,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 10,3, 2,0 Hz, 2H), 3,70

(dd, *J* = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,56 – 1,49 (m, 4H).

**Ejemplo 301**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanol (1020-301)

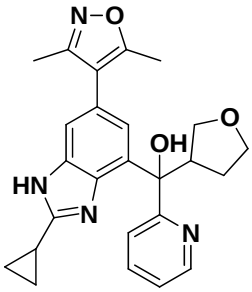
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00921]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (712 mg, 1 mmol) y N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-3-carboxamida (215 mg, 1 mmol) a -78°C en THF se agregó n-BuLi (1,1 mL, 2 mmol, 1,6M). La solución se dejó agitar durante 10 minutos, luego se retiró del baño de enfriamiento para calentarse a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (0,56 mg, 46% de rendimiento).

**[00922]** $C_{25}H_{29}N_3O_5$. MS. m/z 452,5 (M+1).

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

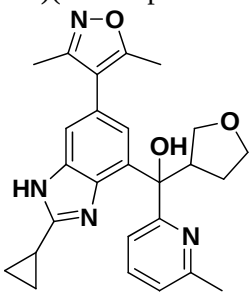


**[00923]** Se sintetizó de manera similar a la del Ejemplo 288, reemplazando 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (275 mg, 0,6 mmol).

**[00924]** $C_{25}H_{26}N_4O_3$. MS. m/z 431,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,60 (dd, *J* = 6,7, 5,6 Hz, 2H), 7,92 – 7,81 (m, 5H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 4,00 – 3,83 (m, 7H), 3,83 – 3,71 (m, 6H), 3,65 (dt, *J* = 15,8, 8,7 Hz, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 – 2,28 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,67 (m, 2H).

**Ejemplo 302**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanol (1020-302)



**[00925]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

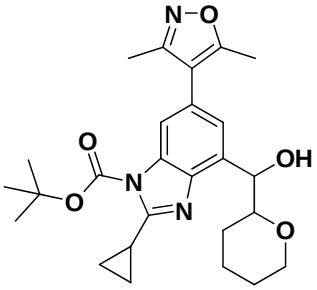
benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanol de manera similar a la del Ejemplo 301 paso 2, utilizando bromuro de piridin-2-ilmagnesio en lugar de bromuro de (6-metilpiridin-2-il)magnesio (2,4 mL, 0,61 mmol, 0,25 M).

**[00926]** $C_{26}H_{28}N_4O_3$. MS. m/z 445,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 7,89 (ddd, *J* = 13,2, 12,1, 7,8 Hz, 3H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 3,1, 1,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 5H), 3,83 – 3,72 (m, 5H), 3,70 – 3,61 (m, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 9H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (ddd, *J* = 18,6, 11,8, 5,6 Hz, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 2H).

**Ejemplo 303**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol (1020-303)

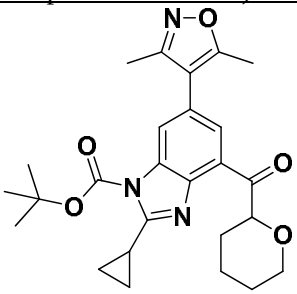
Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00927]** Se sintetizó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo de manera similar a 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo, reemplazando el solvente oxetano por tetrahidropirano.

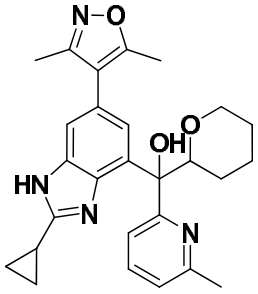
**[00928]** $C_{26}H_{33}N_3O_5$. MS. m/z 468,6 (M+1).

Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo



**[00929]** Se sintetizó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo de manera similar a 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(oxetan-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo, reemplazando 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (184 mg, 0,39 mmol) (87,5 mg, 48% de rendimiento).

Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol



**[00930]** Se sintetizó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidro-2H-piran-2-il)metanol de manera similar a la del Ejemplo 302, reemplazando 2-ciclopropil-6-(3,5-

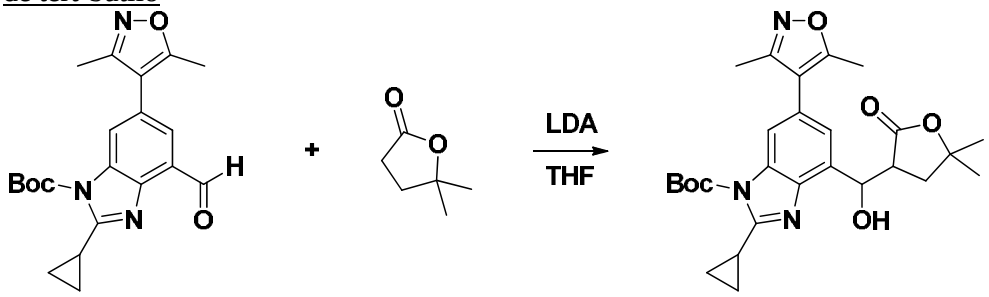
dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo por 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[00931]** $C_{27}H_{30}N_4O_3$. MS. m/z 459,5 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, $cd_3od$) d 8,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 4,5, 3,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,63 (td, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 6H), 1,42 – 1,18 (m, 6H).

**Ejemplo 304**

Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol (1020-304)

Paso 1: Preparación de 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

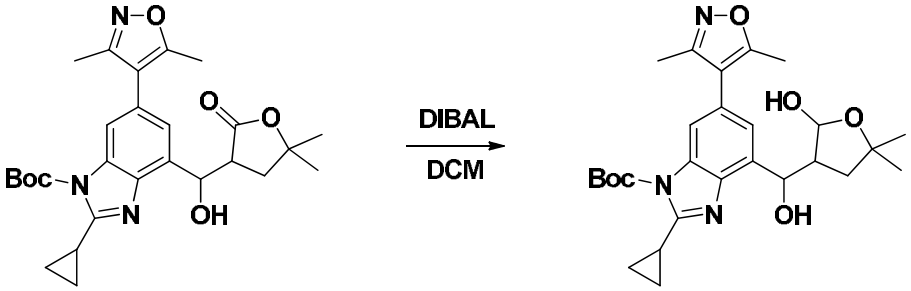



**[00932]** En un recipiente secado a la llama que contenía 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (90 mg, 0,79 mmol) a -78$^o$C, se agregó LDA (0,59 mL, 1,18 mmol, 2M). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos, y luego se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 0,79 mmol). Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (40 mg, 10% de rendimiento).

**[00933]** $C_{27}H_{33}N_3O_6$. MS m/z 496,6 (M+1).

Paso 2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

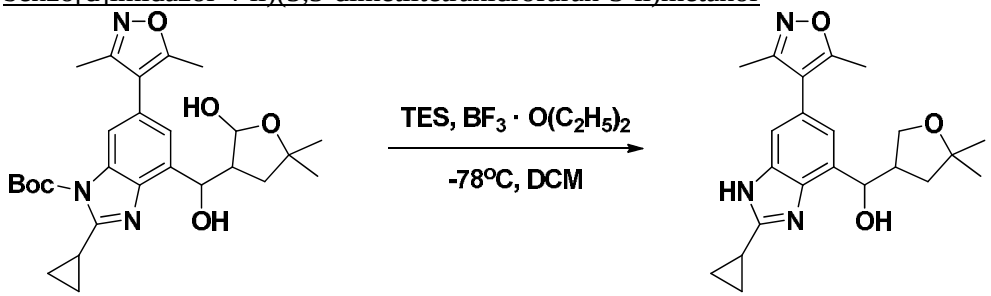



**[00934]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-4-((5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (30 mg, 0,065 mmol) a -78°C se agregó DIBAL (0,21 mL, 1M en hexanos). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con HCl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[00935]** $C_{27}H_{35}N_3O_6$. MS m/z 498,6 (M+1).

Paso 3: Preparación de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol

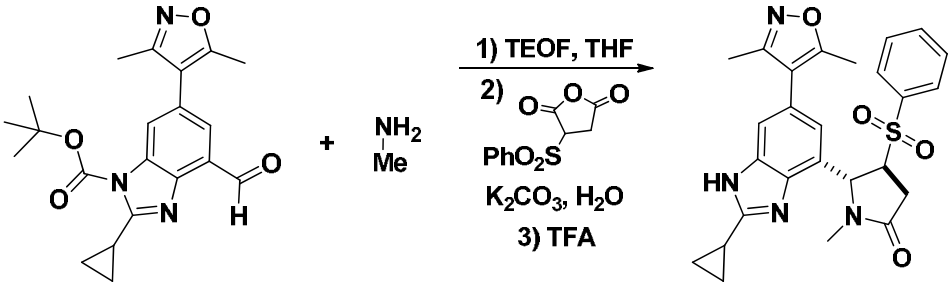



**[00936]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(2-hidroxi-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (11 mg, 0,02 mmol) a -78°C se agregó trietilsilano (0,14 mL, 0,84 mmol), seguido por dietileterato de trifluoruro de boro (0,06 mL, 0,44 mmol). La reacción se dejó avanzar durante la noche. Una vez completa la reacción, la reacción se detuvo con bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metanol.

**[00937]** $C_{22}H_{27}N_3O_3$. MS m/z 382,2 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 7,47 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,57 (tt, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,42 (dt, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

**Ejemplo 305**

Preparación de (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-ona (1020-305)



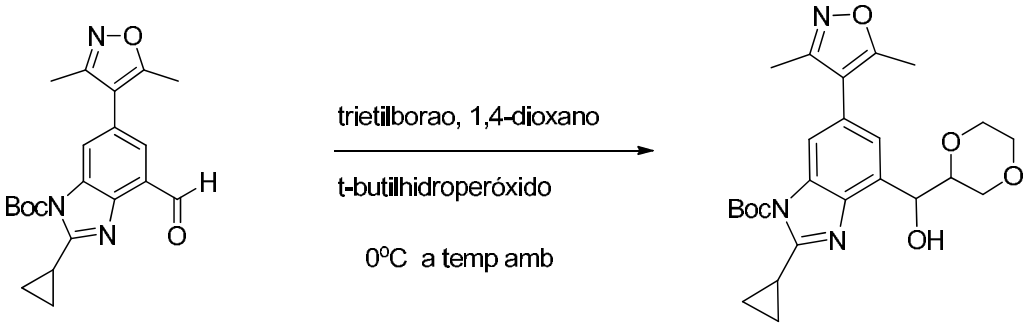

**[00938]** En un recipiente secado a la llama que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,52 mmol) se agregó metilamina (0,262 mL, 0,52 mmol) y orto-formato de trietilo (0,262 mL, 2 mmol). La solución se dejó agitar durante 3 horas, y luego se agregó 3-(fenilsulfonil)dihidrofuran-2,5-diona (0,13g, 0,53 mmol). La solución se dejó agitar durante 3 horas más, y luego se agregó carbonato de potasio (145 mg, 1 mmol) y agua DI. Una vez completa la reacción, la solución se detuvo con $H_2O$ DI y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al producto crudo se agregaron 5 mL de TFA y se dejó agitar durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC en fase reversa para dar (4S,5R)-5-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-1-metil-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-ona.

**[00939]** $C_{26}H_{26}N_4O_4S$. MS. m/z 491,6 (M+1).

**Ejemplo 306**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (1020-306)

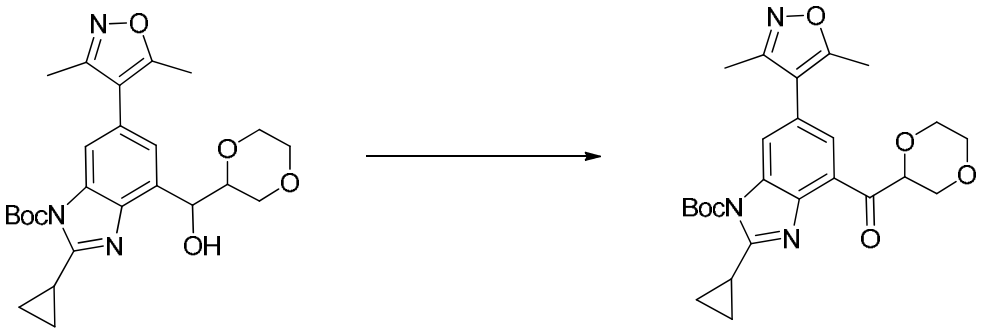
Paso 1: 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00940]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,57 mmol, 1 equiv.) se agregó 1,4-dioxano (40 mL) y se enfrió a 0 ℃ antes de agregar trietilborano (2,7 mL, 18,88 mmol, 12 equiv.). Se agregó hidroperóxido de tert-butilo (2,86 mL, 15,73 mmol, 10 equiv., 6 M en decano) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de $NH_4OH$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (con una solución de $FeSO_4.H_2SO_4.H_20$ (2 mL) y luego con $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para dar 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (140 mg, r. 18%, dr 5:3).

**[00941]** LCMS (m/z +1) 470,55

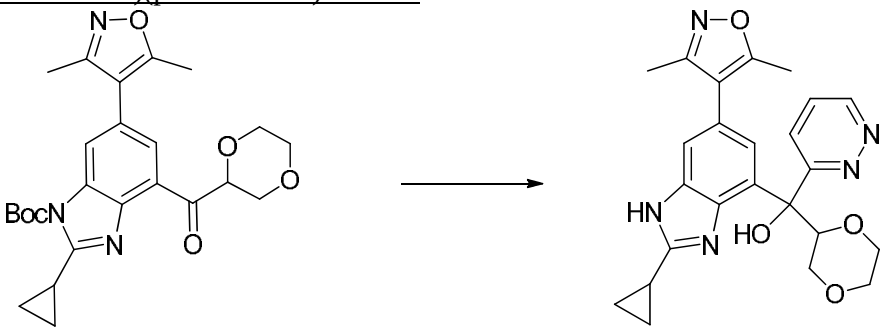
Paso 2: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo



**[00942]** En un recipiente que contenía 4-((1,4-dioxan-2-il)(hidroxi)metil)-2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (140 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) se agregó DCM (100 mL) y periodinano Dess-Martin (164 mg, 0,38 mmol, 1,5 equiv.). Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de tiosulfato de sodio y se dejó agitar durante varios minutos. Se extrajo con DCM y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (102 mg, r.75%).

**[00943]** LCMS (m/z +1) 468,55

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol



**[00944]** En un recipiente que contenía piridazina (110 µL, 1,15 mml, 10 equiv.) se agregó MeTHF (5 mL) y lentamente se agregó TMP.MgCl.LiCl (1,46

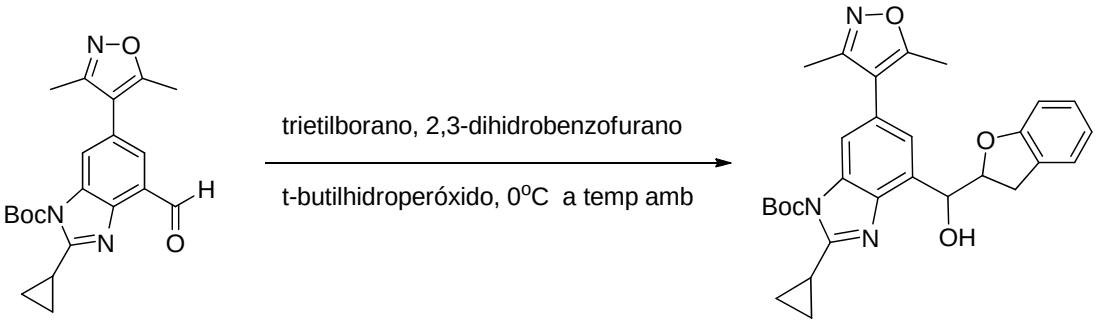
mL, 1,46 mmol, 10 equiv., 1M) a -78 ℃ a lo largo de 10 min. Luego de 45 minutos se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1,4-dioxano-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (70 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) disuelto en MeTHF (2 ML) lentamente a la reacción. Una vez completa, la reacción se detuvo y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. Al material crudo se agregó TFA (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Una vez completa la reacción, se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(1,4-dioxan-2-il)(piridazin-3-il)metanol (como un único diasterómero racémico).

**[00945]** LCMS (m/z +1) 448,62. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 9,45 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 9,18 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 22,5, 1,3 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (ddd, J = 23,9, 11,5, 2,9 Hz, 2H), 3,79 – 3,63 (m, 3H), 3,58 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,79 – 1,46 (m, 2H), 1,40 (ddd, J = 7,5, 4,8, 2,7 Hz, 2H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,96.

**Ejemplo 307**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (1020-307)

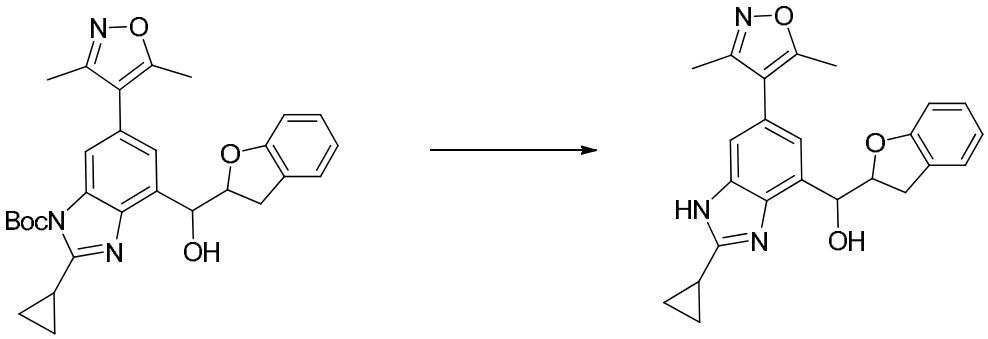
Paso 1: 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00946]** En un recipiente que contenía 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-formil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.) se agregó 2,3-dhidrobenzofurano (10 mL) y se enfrió a 0 ℃ antes de agregar trietilborano (0,91 mL, 6,29 mmol, 12 equiv.). Se agregó hidroperóxido de tert-butilo (0,57 mL, 3,14 mmol, 6 equiv., 5,5 M en decano) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completa, la reacción se detuvo con solución de $NH_4OH$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc y se lavó con agua (con una solución de $FeSO_4.H_2SO_4.H_2O$ (2 mL) y luego con $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna para dar 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (dr 3:2).

**[00947]** LCMS (m/z +1) 502,60

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



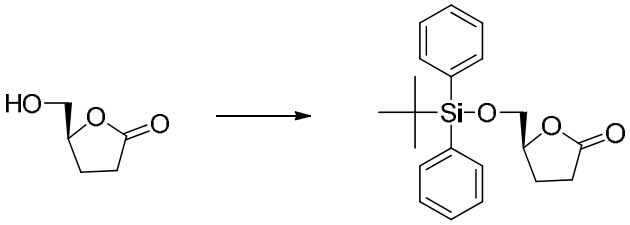

**[00948]** A 2-ciclopropil-4-((2,3-dihidrobenzofuran-2-il)(hidroxi)metil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,06 mmol, 1 equiv.) se agregó TFA (3 mL). Luego de 30 min la reacción se completó y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol.

**[00949]** LCMS (m/z +1) 402,50. $^{1}$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,52 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 3,2, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 1H), 6,56 – 6,43 (m, 1H), 5,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,21 – 5,02 (m, 1H), 3,25 (dt, J = 9,0, 4,6 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 2,24 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 1,56 (ddd, J = 8,4, 5,1, 3,3 Hz, 3H), 1,49 – 1,30 (m, 2H). $^{19}$F RMN (377 MHz, Metanol-d4) d -77,71

**Ejemplo 308**

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol (1020-308)

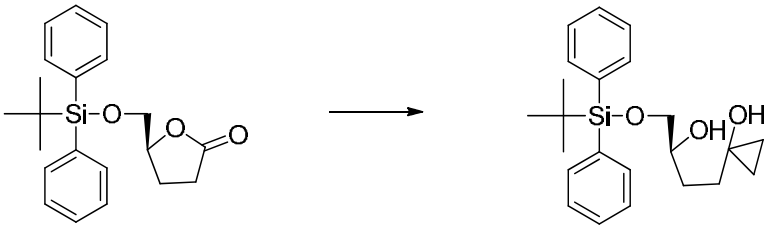
Paso 1: (S)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona



**[00950]** A una solución de (S)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (5 g, 43 mmol) en $CH_2Cl_2$ (100 mL) se agregó imidazol (8,74 g, 129 mmol) y TBDPSCl (14,2 g, 52 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El solvente se eliminó y el residuo se mezcló con EtOAc (300 mL) y la solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-60%) para dar (S)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona.

**[00951]** $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 7,71 – 7,62 (m, 4H), 7,50 – 7,34 (m, 6H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 17,5, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,51 (ddd, *J* = 17,7, 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,13 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Paso 2: (S)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol

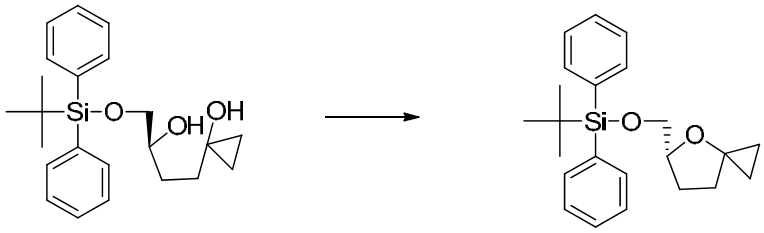


**[00952]** A una solución de (S)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona (15,2 g, 42,88 mmol) en THF (200 mL) se agregó $Ti(OiPr)_4$ (4,87 g, 17,15 mmol) y luego se agregó una solución de EtMgBr (14,29 g, 107 mmol, 3M en $Et_2O$) a 15-20 ºC y la solución se agitó a 15 ºC durante 1h adicional. La reacción se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso. Se filtró

y se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-50%) para dar (S)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3- hidroxibutil)ciclopropanol (15,2 g, 92%).

**[00953]** $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 7,69 – 7,63 (m, 4H), 7,50 – 7,33 (m, 5H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,84 (td, *J* = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 0,78 – 0,67 (m, 3H).

Paso 3: (R)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano

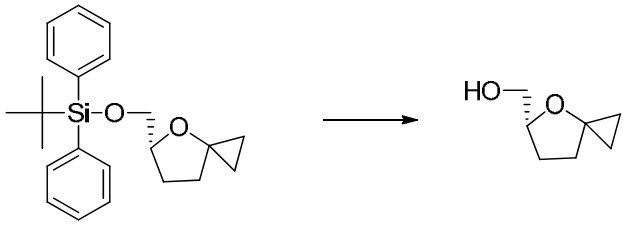



**[00954]** A una solución de (S)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol (15,2 g, 39,5 mmol) en THF (150 mL) se agregó $Ph_3P$ (15,55 g, 59,3 mmol), luego azocarboxilato de diisopropilo (11,99 g, 59,28 mmol) a temperatura ambiente, luego la solución se calentó a 60 ºC durante 4h. La solución se concentró hasta secar y el residuo se disolvió en $CH_2Cl_2$. La solución se filtró a través de gel de sílice (2 pulgadas de altura) para eliminar la mayor parte del fosfóxido de tiofenilo. La columna se lavó con $CH_2Cl_2$. El material filtrado combinado se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-40%) para dar (R)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano (9,5 g, 65,6%).

**[00955]** $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 7,71 – 7,59 (m, 4H), 7,46 – 7,31 (m, 6H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,4, 5,6

Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 0,49 – 0,40 (m, 2H).

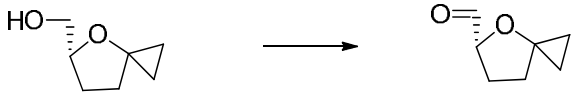
Paso 4:. (R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol




**[00956]** A una solución de (R)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano (9,5 g, 25,9 mmol) en THF (150 mL) se agregó TBAF (6,8 g, 25,9 mmol, 1 M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 10-80%) para dar (R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol (3,0 g, 90,4%).

**[00957]** $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 4,25 – 4,08 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 0,89 – 0,80 (m, 2H), 0,61 – 0,40 (m, 2H).

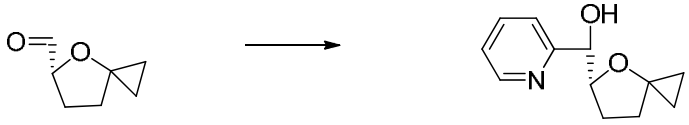
Paso 5: (R)-4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbaldehído




**[00958]** A una solución de (R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol (0,2 g, 1,56 mmol) en $CH_2Cl_2$ se agregó periodinano Dess-Martin ( 0,99 g, 2,34 mmol) en una porción. A la mezcla se agregaron dos gotas de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. A la mezcla se agregó periodinano Dess-Martin (0,6 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h adicional. A la mezcla se agregó hexano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se filtró y el sólido se lavó con 10 mL de solución de

$CH_2Cl_2$-hexano (1:1). El solvente se eliminó y el residuo se trituró con $Et_2O$ (10 mL) y se filtró. El filtrado sólido se concentró hasta secar a temperatura ambiente y el residuo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 6: (R,S)-piridin-2-il((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol

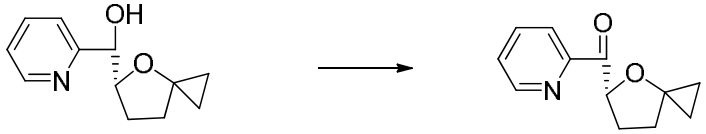



**[00959]** A una solución de 2-bromopiridina (2,47 g, 15,6 mmol) en THF (20 mL) se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 15,6 mmol) y la solución se agitó a -78 ºC durante 1h para formar 2-piridin-litio.

**[00960]** A la solución se agregó una solución del aldehído preparado en el paso 5 en THF (4 mL) a -78 ºC y la solución se agitó a -78 ºC durante 20 min. A la solución se agregó $NH_4Cl$ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-80%) para dar (R,S)-piridin-2-il((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol (45 mg, 14%) como una mezcla de diastereómeros.

**[00961]** $C_{12}H_{15}NO_2$. MS m/z 206,2. $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 8,54 (ddt, *J* = 6,3, 4,9, 1,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,20 (dddd, *J* = 7,7, 4,5, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 23,7, 5,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 2,23 – 1,74 (m, 4H), 1,05 – 0,75 (m, 2H), 0,63 – 0,34 (m, 2H).

Paso 7: (R)-piridin-2-il(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona

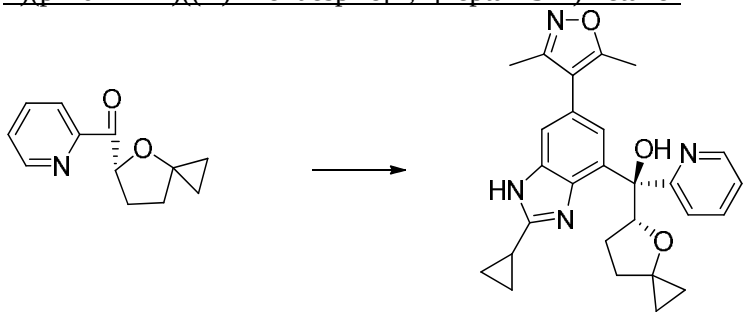



**[00962]** A una solución de (R)-piridin-2-il((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-

il)metanol (0,19 g, 0,93 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (0,59 g, 1,39 mmol) en una porción y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El sólido se retiró por filtración y el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-70%) para dar (R)-piridin-2-il(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona como un sólido (85 mmg, 45%).

**[00963]** $C_{12}H_{13}NO_2$. MS m/z 204,08 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) d 8,67 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,08 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 7,6, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,71 (dtd, *J* = 11,7, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,21 – 1,87 (m, 4H), 1,17 – 1,04 (m, 1H), 1,03 – 0,90 (m, 1H), 0,65 – 0,46 (m, 2H).

Paso 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol




**[00964]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (472 mg, 0,98 mmol) en THF (10 mL) se agregó BuLi (63 mg, 0,98 mmol, 1,6 M en THF) e inmediatamente se agregó una solución de (R)-piridin-2-il(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanona (40 mg, 0,2 mmol) en THF (4 mL) y la solución se agitó a -78 ºC durante 30 min. Se agregó $NH_4Cl$ acuoso, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El

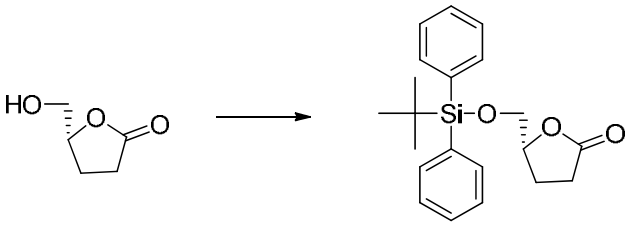
solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ 0-20%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo que se disolvió en THF (2 mL), TFA (2 mL) y agua (0,2 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol.

**[00965]** $C_{27}H_{28}N_4O_3$. MS. m/z 457,3 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,60 (dt, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 5,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (ddd, *J* = 8,5, 5,1, 3,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 – 1,81 (m, 4H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,47 – 1,29 (m, 2H), 0,83 (ddd, *J* = 11,3, 6,5, 5,2 Hz, 1H), 0,70 (ddd, *J* = 11,3, 6,3, 4,6 Hz, 1H), 0,59 – 0,40 (m, 2H).

**Ejemplo 309**

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol (1020-309)

Paso 1: (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona

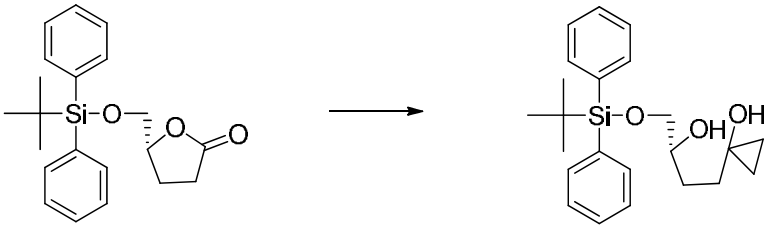



**[00966]** Se sintetizó (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona a partir de (R)-5-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 1.

**[00967]** (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona: $^1$H

RMN (Cloroformo-*d*) d 7,70 – 7,61 (m, 4H), 7,49 – 7,32 (m, 6H), 4,66 – 4,53 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Hz, 1H), 2,67 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,51 (ddd, *J* = 17,7, 10,0, 6,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,09 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

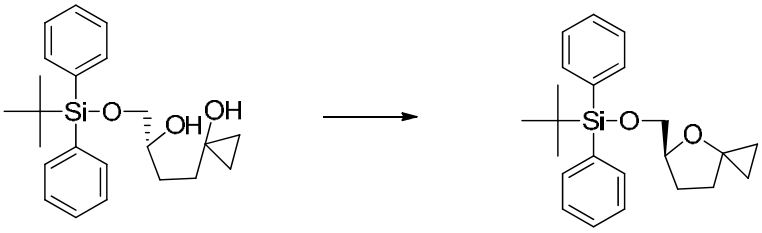
Paso 2: (R)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol



**[00968]** Se preparó (R)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol a partir de (R)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)dihidrofuran-2(3H)-ona de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 2.

**[00969]** (R)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol: $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 7,71 – 7,59 (m, 4H), 7,46 – 7,33 (m, 6H), 3,85 (dtd, *J* = 11,6, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,07 (d, J = 2,6 Hz, 9H), 0,84 (td, *J* = 7,5, 3,1 Hz, 2H), 0,78 – 0,66 (m, 2H).

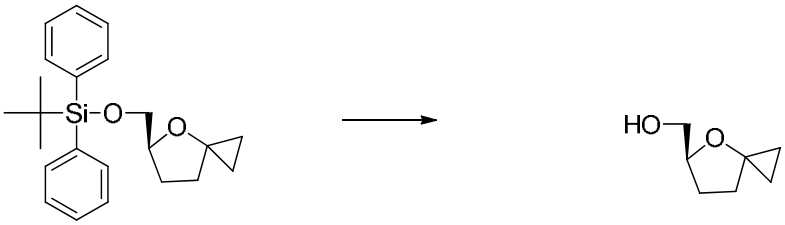
Paso 3: (S)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano



**[00970]** Se preparó (S)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano a partir de (R)-1-(4-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxibutil)ciclopropanol de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 3.

**[00971]** (S)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano: $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 7,75 – 7,61 (m, 4H), 7,48 – 7,29 (m, 6H), 4,17 (dq, *J* = 7,5, 5,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,4, 5,0 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,5, 5,6 Hz, 1H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,84 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,79 (q, *J* = 1,6, 1,0 Hz, 2H), 0,51 – 0,39 (m, 2H).

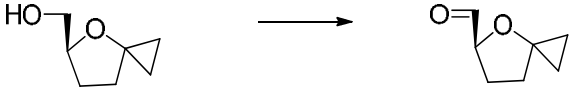
Paso 4: (S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol




**[00972]** Se preparó (S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol a partir de (S)-(4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetoxi)(tert-butil)difenilsilano de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 4.

**[00973]** (S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol: $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 4,23 – 4,09 (m, 1H), 3,68 (dd, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 11,6, 6,2 Hz, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 0,92 – 0,79 (m, 2H), 0,60 – 0,40 (m, 2H).

Paso 5: (S)-4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbaldehído

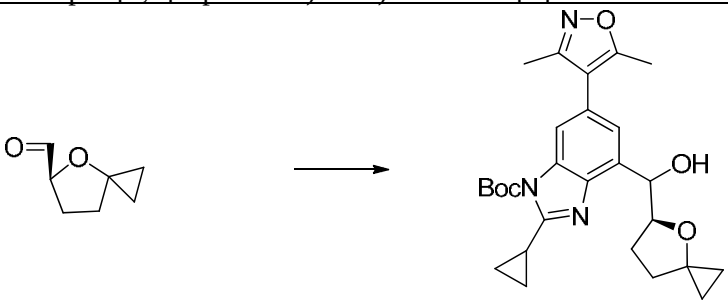



**[00974]** Se preparó (S)-4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbaldehído a partir de (S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-ilmetanol de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 5. El aldehído crudo preparado se purificó mediante columna de gel de sílice ($Et_2O$ en hexano 0-100%) para dar (S)-4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbaldehído puro que se usó para la siguiente reacción inmediatamente.

**[00975]** $^1$H RMN (Cloroformo-d) d 9,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,35 (ddd, *J* =

8,4, 6,2, 1,8 Hz, 1H), 2,33 (dtd, *J* = 12,6, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 2,19 (ddt, *J* = 12,8, 8,7, 6,5 Hz, 1H), 2,03 (ddd, *J* = 12,1, 8,5, 6,6 Hz, 1H), 1,88 (ddd, *J* = 12,1, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 2H), 0,66 – 0,43 (m, 2H).

Paso 6: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

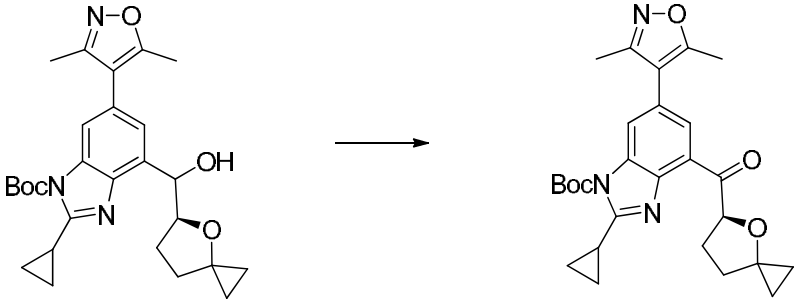



**[00976]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (1,46 g, 3,04 mmol) en THF (40 mL) se agregó BuLi (2 mL, 1,6 M en hexanos) a -78 ºC. A la solución se agregó una solución recién preparada de manera similar a la del Ejemplo 308, paso 6 en THF (4 mL) a -78 ºC inmediatamente y la solución se agitó a -78 ºC durante 20 min. A la solución se agregó $NH_4Cl$ acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-80%) para dar 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (220 mg, 15%) como una mezcla de diasterómeros.

**[00977]** $C_{27}H_{33}N_3O_5$. MS m/z 479,9 (M+1). 1H RMN (Cloroformo-*d*) d 7,69 (dd, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,28 (t, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,08 – 1,81

(m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 11H), 1,31 – 1,20 (m, 2H), 1,18 – 1,07 (m, 2H), 0,95 – 0,72 (m, 2H), 0,49 (ddd, *J* = 28,2, 5,4, 4,1 Hz, 2H).

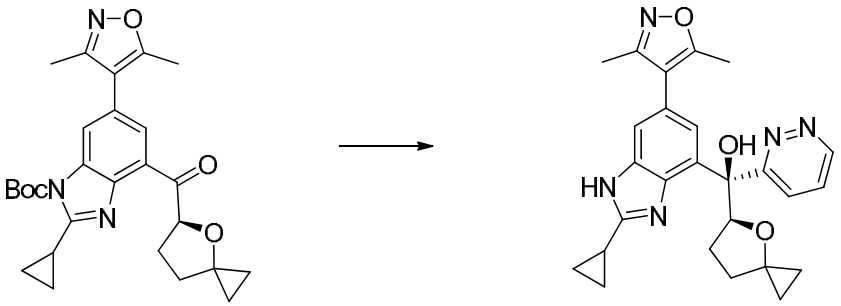
Paso 7: (S)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00978]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (190 mg, 0,40 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (252 mg, 0,60 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. El sólido se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexano 0-70%) para dar (S)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo como un solido.

**[00979]** $C_{27}H_{31}N_3O_5$. MS m/z 477,8 (M+1). $^1$H RMN (Cloroformo-*d*) d 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 1,91 (m, 3H), 1,72 (s, 9H), 1,43 – 1,31 (m, 2H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 1,16 – 0,93 (m, 2H), 0,62 – 0,52 (m, 2H).

Paso 8: (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol

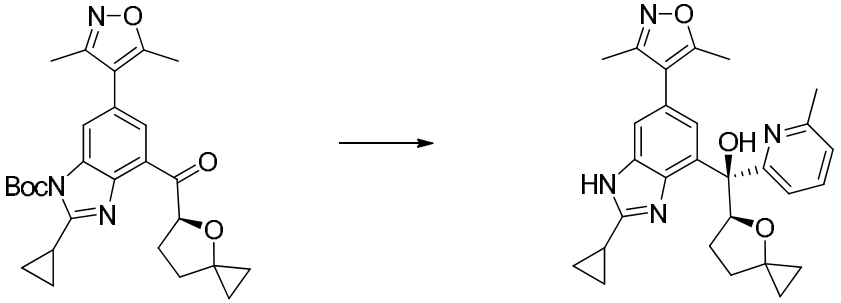


**[00980]** A una solución de piridazina (84 mg, 1,05 mmol) en THF (4 mL) se agregó TMP-MgCl-LiCl (1,04 mmol, 1,0 M en hexano/tolueno) a -78 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min. Una gran cantidad de sólido precipitó en la mezcla de reacción. Se agregaron 3 mL de THF para enjuagar el sólido de la pared del recipiente. A la mezcla se agregó (S)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,1 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 4h. La reacción se detuvo con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$ 0-20%) para dar productos protegido con Boc y desprotegido. La mezcla combinada se trató con TFA (2 mL), THF (2 mL) y $H_2O$ (0,2 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar producto. El análisis por HPLC indicó que el producto era una mezcla de diasterómeros con una proporción de 92:8.

**[00981]** $C_{26}H_{27}N_5O_3$. MS m/z 558,4 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-*d*4) d 9,38 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 9,17 (dd, *J* = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 18,2, 1,4 Hz, 2H), 5,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,65 (td, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,76 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,47 – 1,33 (m, 2H), 0,86 – 0,75 (m, 2H), 0,57 – 0,42 (m, 2H).

**Ejemplo 310**

(S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol (1020-310)




**[00982]** A una solución de (S)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (60 mg, 0,126 mmol) en THF (4 mL) se agregó una solución de bromuro de 6-metilpiridinil-2-magnesio (148 mg, 0,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Se agregó $NH_4Cl$ acuoso y luego se extrajo con EtOAc (150 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en $CH_2Cl_2$ 0-10%) para dar el intermediario protegido con Boc crudo que se disolvió en THF-TFA-$H_2O$ (2 mL-2 mL-0,2 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar (S)-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(6-metilpiridin-2-il)((S)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol que contenía impurezas inseparables (5-8%).

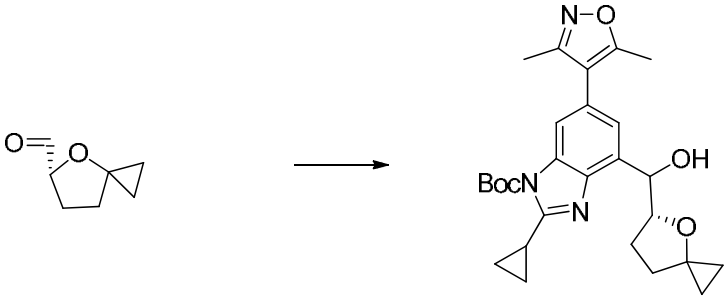
**[00983]** $C_{28}H_{30}N_4O_3$. MS m/z 471,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-*d*4) d 7,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,05 – 1,83 (m, 3H), 1,53

(dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 2H), 1,44 – 1,31 (m, 2H), 0,85 (dt, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 0,79 – 0,64 (m, 1H), 0,59 – 0,39 (m, 2H).

**Ejemplo 311**

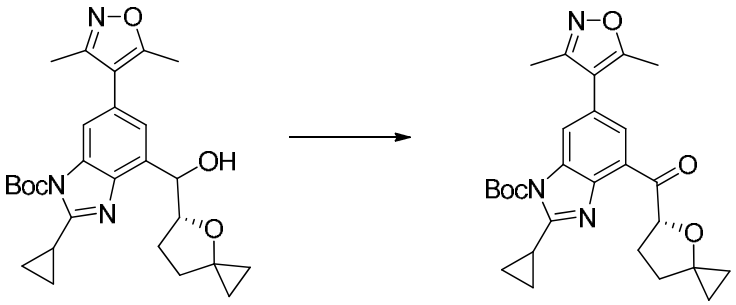
(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol (1020-311)

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo




**[00984]** Se preparó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo a partir del R-aldehído de manera similar a la del Ejemplo 309, paso 6.

Paso 2: (R)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo

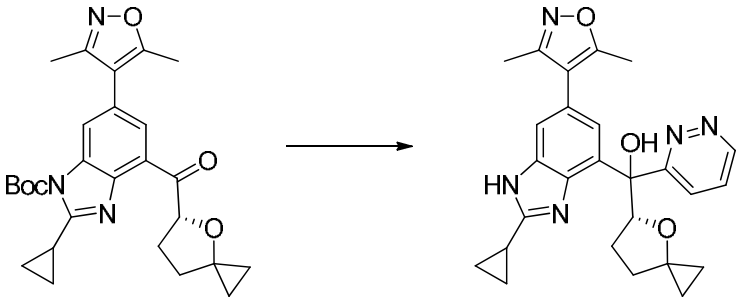



**[00985]** Se preparó (R)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-

butilo a partir del R-alcohol de manera similar a la del Ejemplo 309, paso 7.

**[00986]** $C_{27}H_{31}N_3O_5$. MS m/z 477,7 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) d 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 1,91 (m, 4H), 1,72 (s, 9H), 1,41 – 1,29 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 2H), 1,17 – 0,93 (m, 2H), 0,57 (td, J = 2,6, 0,8 Hz, 2H).

Paso 3: (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol

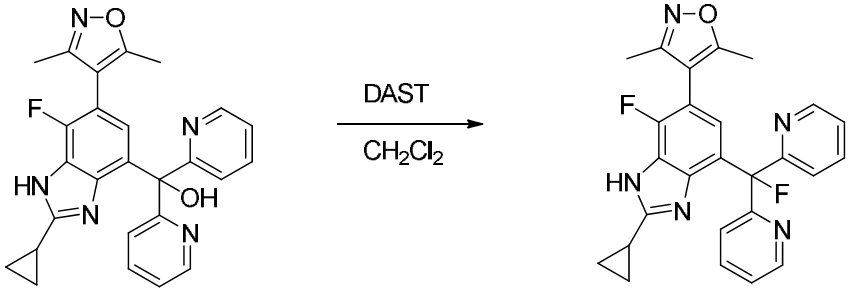



**[00987]** Se preparó (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridazin-3-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metanol a partir de (R)- 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4-oxaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo de manera similar a la del Ejemplo 309, paso 8. El análisis por HPLC indicó que el producto era una mezcla de diasterómeros con una proporción de 56/39.

**[00988]** $C_{26}H_{27}N_5O_3$. MS m/s 458,15 (M+1). 1H RMN (Metanol-$d_4$) d 9,37 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz), 9,16 (dd, *J* = 5,5, 1,2 Hz), 9,09 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz), 8,13 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz), 8,02 (dd, *J* = 5,5, 2,4 Hz), 7,72 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz), 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz), 7,59 – 7,43 (m), 5,13 (t, *J* = 7,3 Hz), 2,66 (ddd, *J* = 16,8, 8,4, 4,2 Hz), 2,38 (d, *J* = 4,8 Hz), 2,21 (d, *J* = 6,1 Hz), 2,20 – 1,72 (m), 1,63 – 1,28 (m), 0,95 – 0,35 (m).

**Ejemplo 312**

4-(2-ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-312)

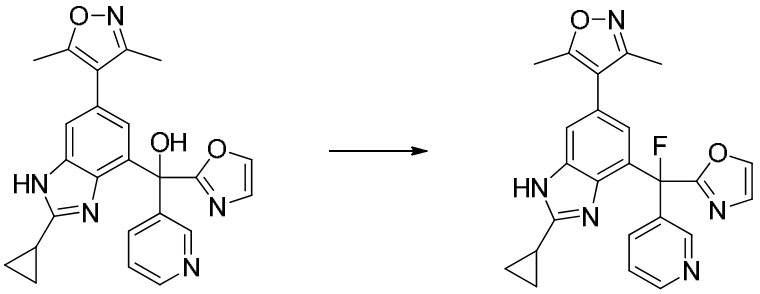



**[00989]** En un recipiente que contenía (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (21 mg, 0,046 mmol, 1 equiv.) y DCM (3 mL) se agregó DAST (31 µL, 0,23 mmol, 5 equiv.). Después de una hora la reacción se completó y se volcó sobre una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y $NH_4Cl$ saturado. Después de secar con $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secar. La purificación se llevó a cabo por HPLC en fase reversa para dar 4-(2-ciclopropil-7-fluoro-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00990]** LCMS (m/z+1) 458,48. $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,61 – 8,49 (m, 1H), 7,97 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 1H), 7,48 (ddt, J = 7,0, 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,84 (m, 0H), 2,50 – 2,36 (m, 0H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,10 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 1,47 – 1,27 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -77,92, -131,68 (d, J = 6,1 Hz), -142,09 .

**Ejemplo 313**

4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-313)

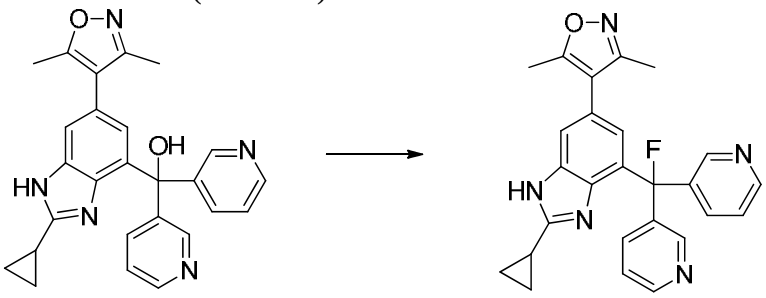


**[00991]** A una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metanol (40 mg, 0,094 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5 mL) se agregó DAST (0,1 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(oxazol-2-il)(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00992]** $C_{24}H_{20}FN_5O_2$. MS m/z 430,2 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,79 – 8,65 (m, 2H), 8,19 (dt, *J* = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,3, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 1H), 6,91 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 2,49 (ddd, *J* = 8,4, 5,0, 3,4 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,15 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,40 (dd, J = 5,0, 2,6 Hz, 2H). $^{19}$F (Metanol-d4) d 138,53

**Ejemplo 314**

4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-314)



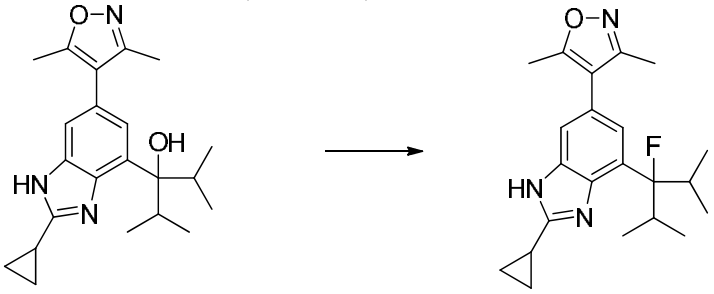
**[00993]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-

benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol a partir de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-3-il)metanol de manera similar al Ejemplo 313.

**[00994]** 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol: $C_{26}H_{22}FN_5O$. MS m/z 440,1. $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,92 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 1,3 Hz, 2H), 7,74 – 7,59 (m, 3H), 6,79 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,55 – 2,38 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,51 (td, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 1,39 (dt, *J* = 8,1, 5,1 Hz, 2H). $^{19}$F (Metanol-d4) d 132,2.

**Ejemplo 315**

4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-315)

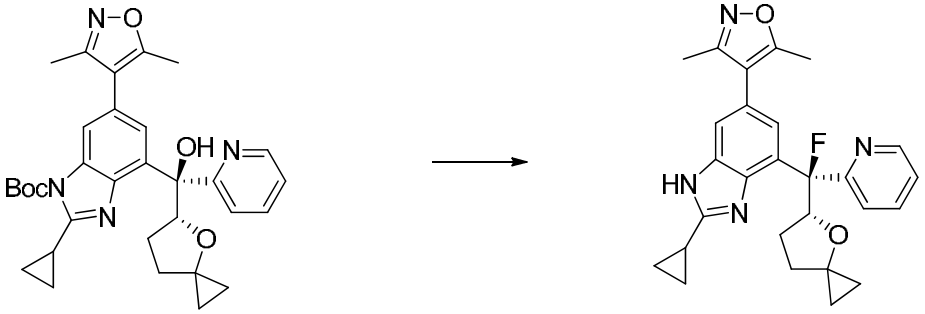



**[00995]** Se sintetizó 4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol a partir de 3-(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2,4-dimetilpentan-3-ol de manera similar al Ejemplo 313.

**[00996]** 4-(2-ciclopropil-4-(3-fluoro-2,4-dimetilpentan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol: $C_{22}H_{28}FN_3O$. MS m/z 370,1. $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 7,53 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,73 – 2,55 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,31, 2,26 (s, 3H), 1,54 (dt, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 0,96 (dd, *J* = 33,9, 6,8 Hz, 12H). $^{19}$F (Metanol-d4) d 172,9.

**Ejemplo 316**

4-(2-ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-316)



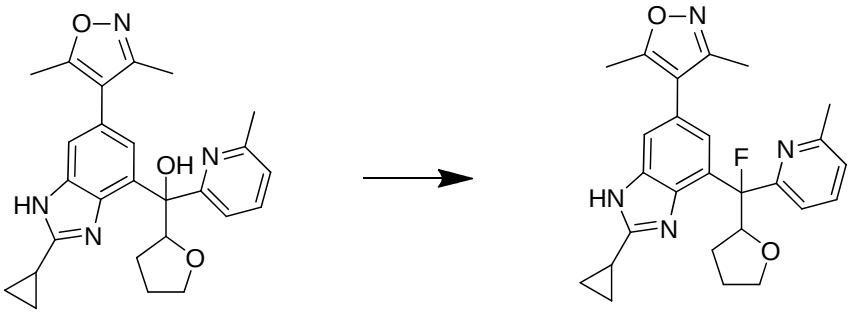

**[00997]** A una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-((S)-hidroxi(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,36 mmol) en $CH_2Cl_2$ se agregó $Et_3N$ (182 mg, 1,8 mmol), luego DAST (174 mg, 1,1 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en THF (5 mL), TFA (5 mL) y agua (0,5 mL). La solución se calentó a 50 ºC durante 1h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar 4-(2-ciclopropil-4-((S)-fluoro(piridin-2-il)((R)-4-oxaespiro[2,4]heptan-5-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[00998]** $C_{27}H_{27}FN_4O_2$. MS. m/z 459,3 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,70 – 8,60 (m, 1H), 7,96 – 7,82 (m, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 5,51 – 5,29 (m, 1H), 2,73 –2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 – 1,87 (m, 2H), 1,72 – 1,52 (m, 2H), 1,48 – 1,32 (m, 4H), 0,78 – 0,35 (m, 4H). $^{19}$F (Metanol-$d_4$). d 179,28 (d, *J* = 29Hz).

**Ejemplo 317**

4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-

benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-317)

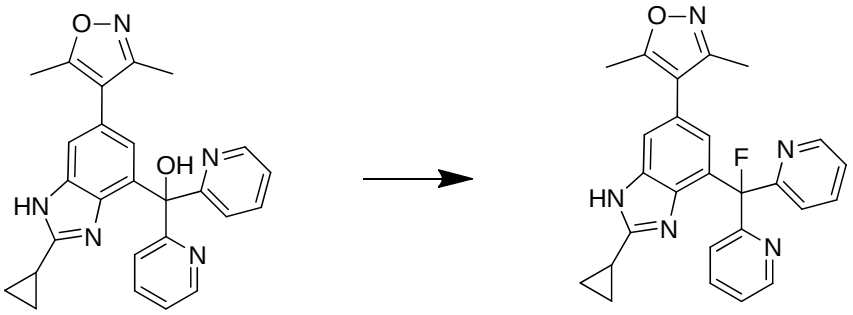



**[00999]** El sustrato (0,067g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar con DAST (0,109g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 30 min, la fase orgánica se separó, se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(fluoro(6-metilpiridin-2-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001000]** LCMS (m/z +1) 477,0. $^{19}F$ RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -77,70. $^{1}H$ RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 7,66 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,86 – 3,61 (m, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 4H), 1,52 – 1,40 (m, 2H), 1,31 (dd, J = 5,6, 3,1 Hz, 2H).

**Ejemplo 318**

4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-318)

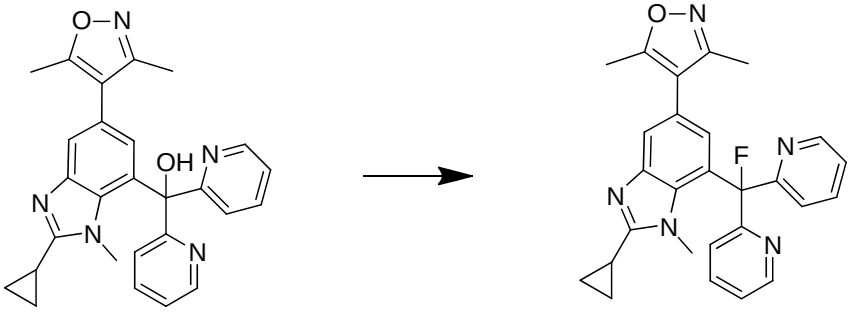


**[001001]** El sustrato (0,1g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar con DAST (0,074g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 10 min, la fase orgánica se separó, se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 4-(2-ciclopropil-4-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001002]** LCMS (m/z +1) 440,1. $^{19}F$ RMN (376 MHz, Metanol-d4) d -142,63. $^{1}H$ RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,74 – 8,59 (m, 1H), 8,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 0H), 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,04 (d, J = 7,3 Hz, 0H), 2,54 (ddd, J = 8,4, 5,0, 3,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,64 – 1,49 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H).

**Ejemplo 319**

4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-319)



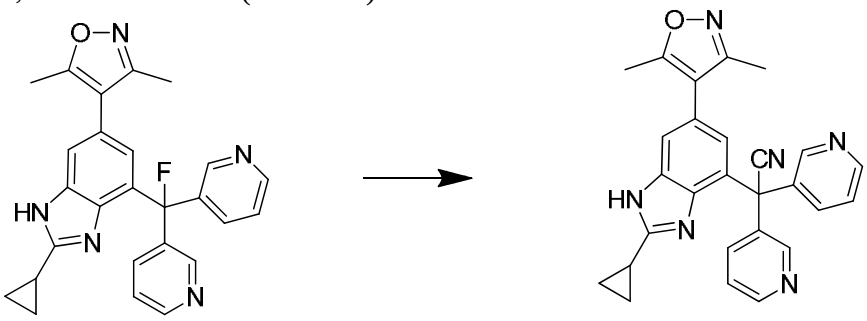
**[001003]** El sustrato (0,05g) se disolvió en DCM (4 ml) y se hizo reaccionar

con DAST (0,036g) a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml), se agitó durante 15 min, la fase orgánica se separó, se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001004]** LCMS (m/z +1) 454,3. $^{19}F$ RMN (376 MHz, Acetonitrilo-d3) d -77,00. $^{1}H$ RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d3) d 8,62 – 8,40 (m, 1H), 8,02 – 7,85 (m, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,32 (m, 1H), 6,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,42 – 1,26 (m, 2H).

**Ejemplo 320**

4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-320)



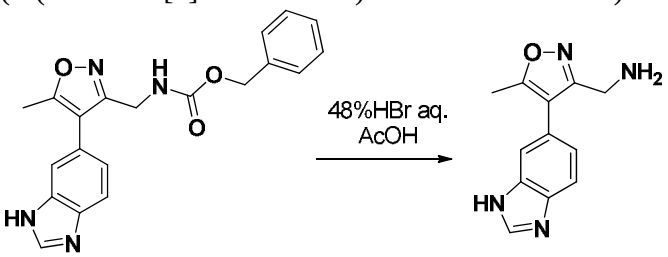

**[001005]** El sustrato (0,046g) se disolvió en agua/MeCN (5/1 ml) y se agregó NaCN (0,05g) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, se eliminaron los materiales volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 4-(2-ciclopropil-7-(fluorodi(piridin-2-il)metil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001006]** LCMS (m/z +1) 447,2. $^{1}H$ RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,61

(dt, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 2H), 6,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,45 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 1,32 (dd, J = 4,9, 2,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 321**

(4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina (1020-321)

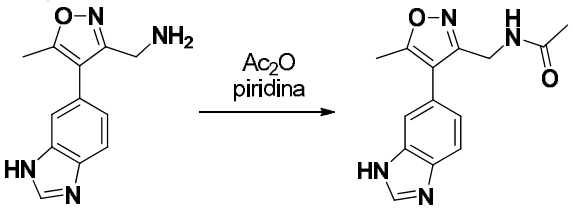



**[001007]** Se trató ((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)carbamato de bencilo con HBr acuoso 48% (6,7 mg) en AcOH (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. El AcOH acuoso se retiró bajo presión reducida para dar (4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina.

**[001008]** $C_{12}H_{12}N_4O$. MS. 229,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 9,50 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

**Ejemplo 322**

N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)acetamida (1020-322)




**[001009]** Se trató (4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metanamina con $Ac_2O$ en piridina a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con MeOH (3 mL) a temperatura ambiente durante 30 min

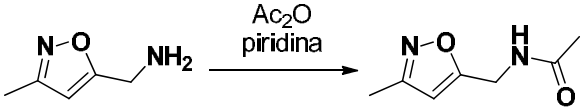
y luego a 80°C durante 30 min. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-5-metilisoxazol-3-il)metil)acetamida.

**[001010]** $C_{12}H_{12}N_4O$. MS. 271,1,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 9,37 (s, 1H), 7,92 (d, $J$ = 9,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (dd, $J$ = 9,6, 1,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (s, 3H).

**Ejemplo 323**

N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (1020-323)

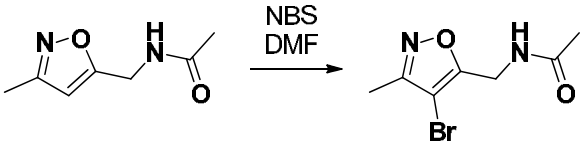
Paso 1: Preparación de N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida




**[001011]** Se trató (3-metilisoxazol-5-il)metanamina (100,0 mg, 0,892 mmol) con $Ac_2O$ y piridina a temperatura ambiente durante 7 h. Después del tratamiento posterior acuoso, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 20 a 40%) para dar N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida.

**[001012]** $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 6,14 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

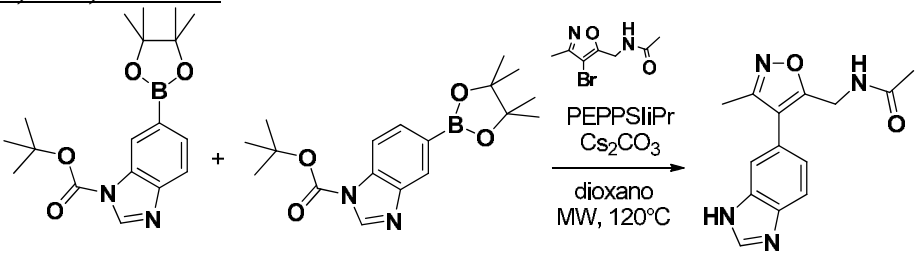
Paso 2: Preparación de N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida




**[001013]** Se trató N-((3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (86,4mg, 0,56 mmol) con NBS (109,7 mg, 0,616 mmol, 1,1 equiv) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida. $C_7H_9BrN_2O_2$. MS. 233,0

(M-1), 235,0 (M+1).

Paso 3: Preparación de N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida

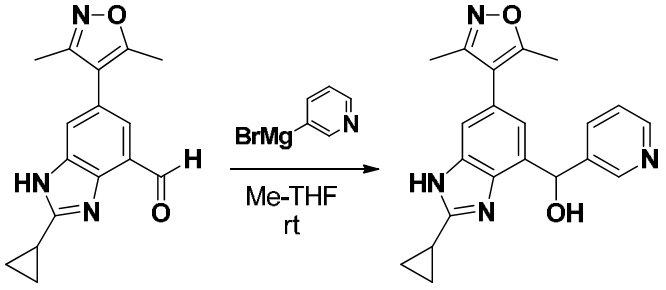



**[001014]** Se trató 5- y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (116,0 mg, 0,337 mmol, 1,6 equiv) y N-((4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida (48,5 mg, 0,208 mmol) con PEPPSIiPr (28,4 mg, 0,042 mmol, 0,2 equiv) y $Cs_2CO_3$ (203,4 mg, 0,624 mmol, 3 equiv) en 1,2-dimetoxietano (2 mL) y agua (1 mL) a 140°C durante 30 min usando un reactor de microondas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar N-((4-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-metilisoxazol-5-il)metil)acetamida.

**[001015]** $C_{14}H_{14}N_4O_2$. MS. 271,1 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 9,42 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

**Ejemplo 324**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol (1020-324)

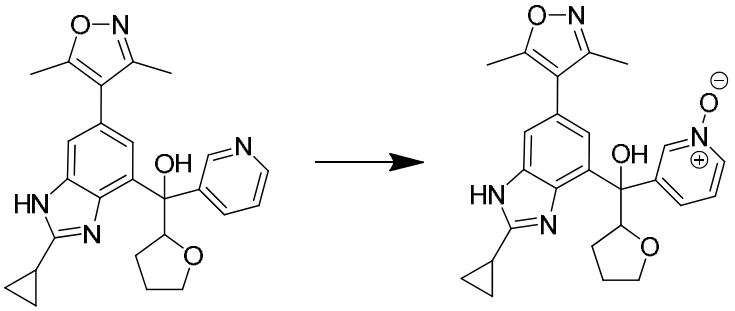


**[001016]** Se obtuvo (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-3-il)metanol a partir de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído (29,0 mg, 0,103 mmol) por tratamiento con bromuro de 3-piridinmagnesio (1M en Me-THF, 0,91 mL, 8,8 equiv.) a temperatura ambiente durante 16 h. Después del tratamiento posterior acuoso, el material crudo se purificó mediante HPLC.

**[001017]** $C_{21}H_{20}N_4O_2$. MS. 361,3 (M+1). $^1$H RMN (MeOH-$d_4$) d 9,00 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 8,50 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,55 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 7,45 (d, $J$ = 1,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,62 – 1,38 (m, 4H).

**Ejemplo 325**

1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)piridina (1020-325)

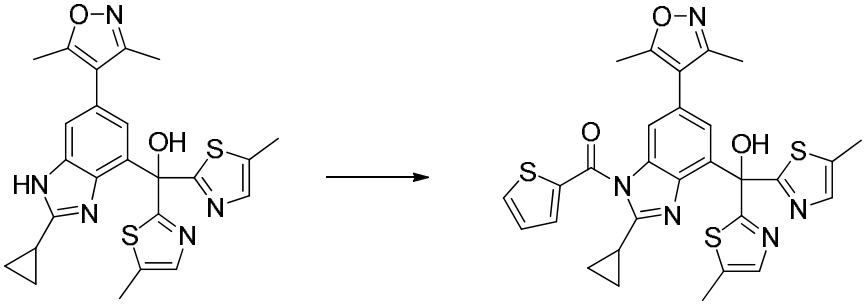



**[001018]** Se sometió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxi(piridin-3-il)(tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (0,067g) a MCPBA (0,175g) en MeOH/ DCM (1/1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los materiales volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC en fase reversa (MeCN en agua con 0,1% de TFA 5-95%) para dar 1-óxido de 3-((2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(hidroxi)(tetrahidrofuran-2-il)metil)piridina.

**[001019]** LCMS (m/z +1) 461,3. $^1$H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-d3) d 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (td, J = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,75 (dt, J = 11,9, 7,7 Hz, 2H), 1,54 (dt, J = 7,8, 4,7 Hz, 2H), 1,45 – 1,28 (m, 4H).

**Ejemplo 326**

2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofen-2-il)metanona (1020-326)



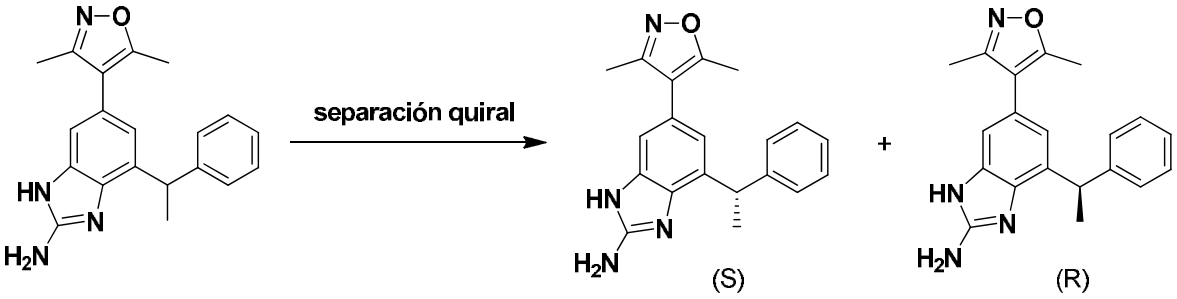

**[001020]** Usando el producto del Ejemplo 219, a una solución de (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)bis(5-metiltiazol-2-il)metanol (60 mg, 0,126 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5 mL) y piridina (1 mL) se agregó cloruro de tiofencarbonilo (37 mg, 0,25 mmol) por goteo y la solución se agitó a 0 ºC durante 1h. Se agregó EtOAc (100 mL) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre $Na_2SO_4$. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/$CH_2Cl_2$ 0-10%) para dar (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(hidroxibis(5-metiltiazol-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)(tiofen-2-il)metanona.

**[001021]** $C_{29}H_{25}N_5O_3S_3$. MS m/z 587,9 (M+1). $^1$H RMN (Metanol-$d_4$) d 8,10 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (q, *J* = 1,1 Hz, 2H),

7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 1,2 Hz, 6H), 2,30 – 2,15 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,30 – 1,16 (m, 2H), 1,16 – 1,04 (m, 2H).

**Ejemplo 327 y 328**

(S) y (R)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-327) y (1020-328)



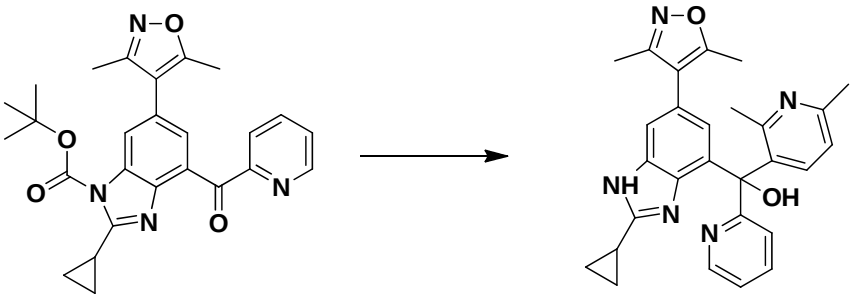

**[001022]** Se resolvió quiralmente 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(1-feniletil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina racémica (producto del Ejemplo 98) usando HPLC quiral en fase reversa (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 5 micrones, 15 ml / min durante 15 minutos. Heptanos : IPA 90:10) para dar (R) y (S)-4-(2-ciclopropil-5-metoxi-4-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001023]** Compuesto 1020-327: Tiempo de retención – 7,808 minutos.

**[001024]** Compuesto 1020-328: Tiempo de retención – 11,188 minutos.

**Ejemplo 329**

(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol (1020-329)



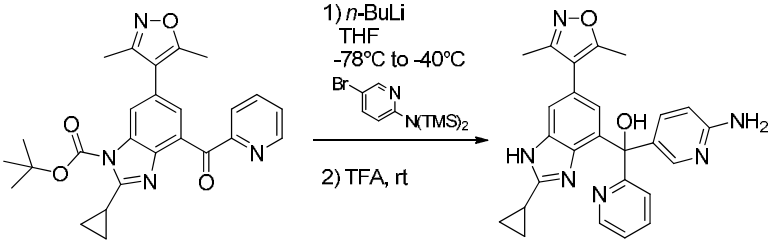
**[001025]** Se disolvió 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-

1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (25 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de THF, a la solución se agregó bromuro de (2,6-dimetilpiridin-3-il)magnesio (0,65 mL, 0,5M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con agua, a la mezcla de reacción se agregó TFA (1 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2h. Luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa con 0,1% de modificador TFA para dar 23 mg de producto (2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)(piridin-2-il)metanol.

**[001026]** $C_{28}H_{27}N_5O_2$. 466,2 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, $CD_3OD$) d 8,63-8,62 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H).

**Ejemplo 330**

(6-aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol (1020-330)



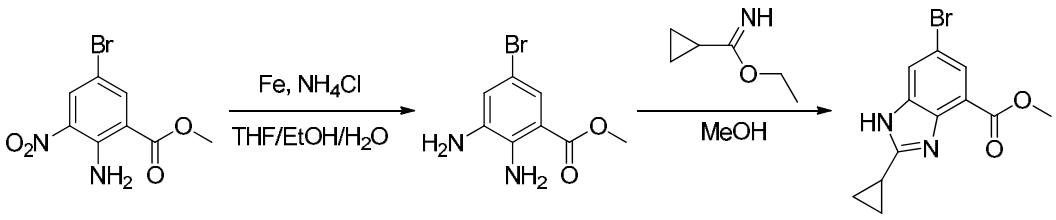

**[001027]** En un balón de 25 mL de 2 bocas, se disolvió 2-amino-5-bromopiridina (38,4 mg, 0,222 mmol) en tetrahidrofurano (1,1 mL), seguido por clorotrimetilsilano (58 µL, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 min y subsiguientemente se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Una solución de *n*-butillitio en hexanos

1,6 M (0,43 mL, 0,69 mmol) se agregó por goteo y la mezcla de reacción se calentó a -40°C en un baño de hielo seco/acetonitrilo y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -78°C, antes de agregar una solución de 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-picolinoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,9 mg, 0,0565 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) lentamente a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de detenerse con salmuera, seguida por bicarbonato de sodio acuoso para neutralizar la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción cruda se disolvió en ácido trifluoroacético (para lograr una desprotección Boc completa) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto del título se aisló por HPLC preparativa para dar (6-aminopiridin-3-il)(2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)(piridin-2-il)metanol.

**[001028]** $C_{26}H_{23}N_5O_3$. 453,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-$d_4$) d 8,66 (dt, *J* = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,88 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,66 (tt, *J* = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (dt, *J* = 9,4, 3,8 Hz, 2H), 1,44 (dt, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 331**

(2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-331)

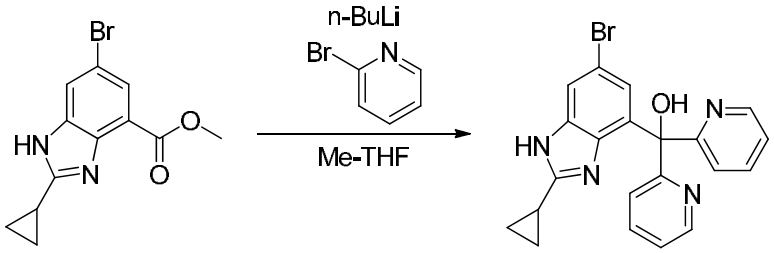



Paso 1: 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo

**[001029]** Se disolvió 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (0,67 g, 2,44 mmol), hierro (0,68 g, 12,0 mmol), y cloruro de amonio (1,96 g, 37,0 mmol) en una mezcla de THF/etanol/agua 1:1:0,4 (29 mL) y se calentó a 95 °C con agitación vigorosa durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite para eliminar los sólidos. El tapón se enjuagó repetidamente con metanol y tetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera y se concentró para dar 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo (0,59 g, 99%) como un polvo amarillo que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

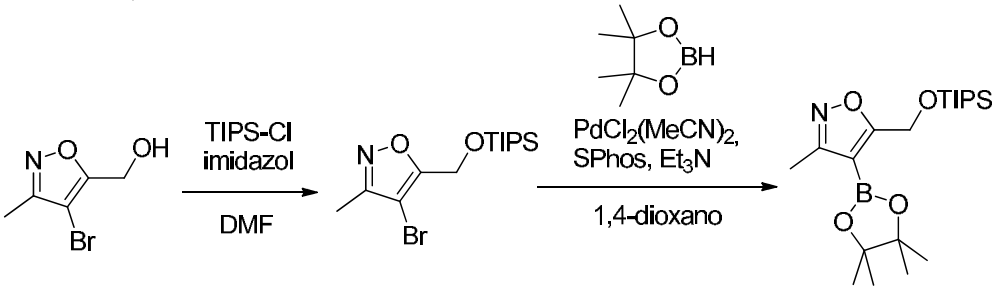
**[001030]** Se disolvió 2,3-diamino-5-bromobenzoato de metilo (0,59 g, 2,0 mmol) y ciclopropancarbimidato de etilo (0,43g, 3,0 mmol) en metanol (20 mL) y se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó 3 veces con bicarbonato de sodio, una vez con agua y se concentró para dar 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (0,7g, 98%) que se usó sin purificación adicional.




Paso 3: (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

**[001031]** Se disolvió 2-bromopiridina (1,3 mL, 2,2g, 14,0 mmol) en Me-THF bajo Ar y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-BuLi (9,0 mL, 0,92g, 14,0 mmol) por goteo a lo largo de 15 minutos y la reacción se dejó agitar durante otros 5 minutos a -78 °C. Se disolvió 6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (0,7g, 2,4 mmol) en una cantidad mínima de Me-THF, se agregó a la reacción y se dejó agitar durante 3 minutos a -78 °C antes de detenerse con agua. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, luego se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex 80-100%, Rf 0,42 en EtOAc 100%) para dar (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (0,62g, 62%) como un polvo color amarillo pálido.

**[001032]** $C_{21}H_{17}BrN_4O$ 422,4 (M+1). $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 12,45 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,55 – 8,49 (m, 2H), 7,82 (dt, J = 8,3, 4,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,4, 3,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,27 (q, J = 6,5, 6,0 Hz, 1H), 0,99 (ddt, J = 13,1, 7,7, 4,4 Hz, 4H).

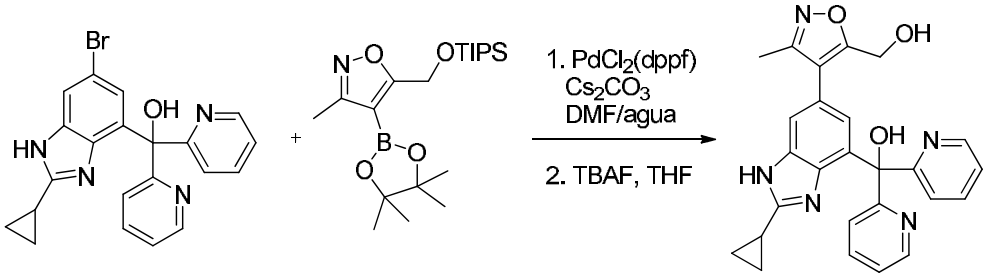


Paso 4: 4-bromo-3-metil-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

**[001033]** A una solución de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metanol (0,5g, 2,6 mmol) en DMF (2,6 mL) a 0 °C bajo Ar, se agregó TIPS-Cl (0,72 mL, 0. 65 g, 3,0 mmol) e imidazol (0,27 g, 4,0 mmol) y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla luego se diluyó con agua y DCM y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex 0-10%, Rf: 0,6 10% EtOAc/hex) para dar 4-bromo-3-metil-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,65 g, 71%) como un aceite transparente incoloro.

Paso 5: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

**[001034]** Se disolvió 4-bromo-3-metil-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,32 g, 0,93 mmol), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (9,6 mg, 0,037 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2’-6’-dimetoxibifenilo (61 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) bajo Ar. Se agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,20 mL, 0,18 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,4 mL, 0,28g, 3,0 mmol) mediante una jeringa y la reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 hora. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, y se concentró al vacío para dar 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol, que se usó sin purificación adicional.




Paso 6: (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

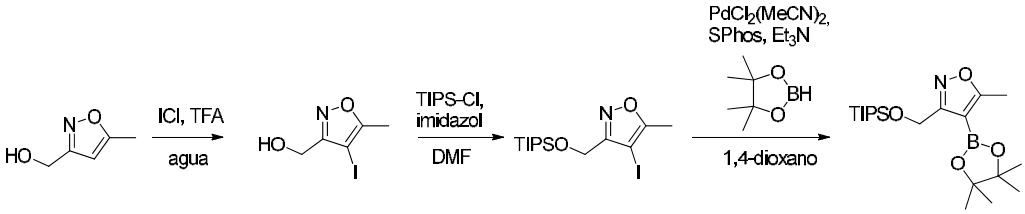
**[001035]** Se disolvió (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (150 mg, 0,38 mmol) en DMF (2 mL) y agua (1 mL). Se agregó dicloro-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (6,9 mg, 0,009 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol), el recipiente de reacción se selló y se calentó a 85 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua, y se concentró al vacío. El material crudo se colocó en THF (2 mL), se agregaron unas pocas gotas de solución de TBAF (1,0M en THF) y la reacción se dejó agitar durante 6 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM 0-15%) para dar (2-ciclopropil-6-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[001036]** $C_{26}H_{23}N_5O_3$ 454,1 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,53 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,80 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,59 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,25 – 2,08 (m, 4H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 4H).

**Ejemplo 332**

(2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-

il)di(piridin-2-il)metanol (1020-332)




Paso 1: (4-iodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol

**[001037]** Se agregó (5-metilisoxazol-3-il)metanol (200 mg, 1,77 mmol) a una suspensión de ICl (0,115 mL, 0,37 g, 2,0 mmol) en agua (4,5 mL) seguido por TFA (0,135 mL, 0,2 g, 2,0 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C bajo argón durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se trató con $Na_2S_2O_5$ 10% (5 mL). La mezcla se basificó mediante la adición de $Na_2CO_3$ sólido y luego se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta secar para dar (4-iodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol (0,24g, 56%) como un polvo blanco.

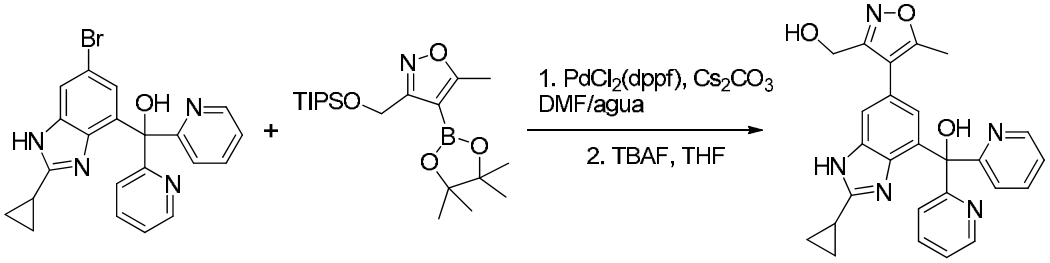
Paso 2: 4-iodo-5-metil-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

**[001038]** Se agregó TIPS-Cl (0,52 mL, 0,46 g, 2,0 mmol) e imidazol (0,19 g, 3,0 mmol) a una solución de (4-iodo-5-metilisoxazol-3-il)metanol (0,24g, 1,86 mmol) en DMF (1,9 mL) bajo Ar y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se diluyó con agua y DCM y se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hex 0-10%, Rf: 0,36 10% EtOAc/hex) para dar 4-iodo-5-metil-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,31 g, 42%) como un aceite transparente incoloro.

Paso 3: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-

(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol

**[001039]** Se disolvió cloruro de 4-iodo-5-metil-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (0,31 g, 0,79 mmol), bis(acetonitrilo)paladio(II) (8,0 mg, 0,031 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2'-6'-dimetoxibifenilo (52 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) bajo Ar. Se agregó 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,17 mL, 0,11 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,33 mL, 0,24g, 2,0 mmol) mediante una jeringa y la reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 hora. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite, y se concentró al vacío para dar 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol, que se usó sin purificación adicional.




Paso 4: (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol

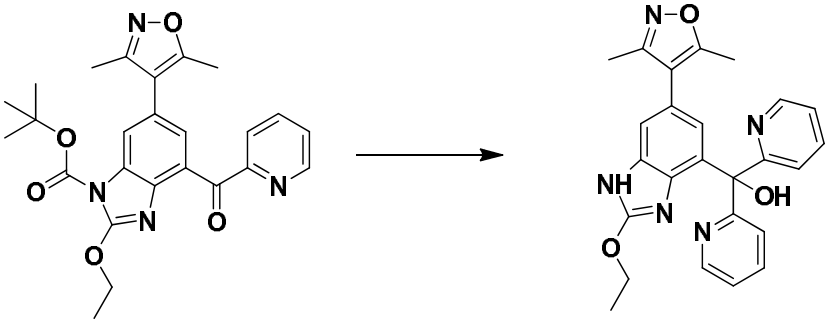
**[001040]** Se disolvió (6-bromo-2-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (40 mg, 0,095 mmol) y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)isoxazol (225 mg, 0,57 mmol) en DMF (2 mL) y agua (1 mL). Se agregó dicloro-1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (7,0 mg, 0,0095 mmol) y carbonato de cesio (186 mg, 0,57 mmol), el recipiente de reacción se selló y se calentó a 85 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó tres veces con agua, y se concentró al vacío. El mate-

rial crudo se colocó en THF (2 mL) y se agregaron unas pocas gotas de solución de TBAF (1,0M en THF) y la reacción se dejó agitar durante 6 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (MeOH/DCM 0-15%) para dar (2-ciclopropil-6-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[001041]** $C_{26}H_{23}N_5O_3$ 454,3 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, Metanol-d4) d 8,52 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 2H), 7,78 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,59 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 4H).

**Ejemplo 333**

(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol (1020-333)




**[001042]** Se disolvió 2-bromopiridina (85 mg, 0,54 mmol) en 2 ml de THF, a la solución se agregó N-butillitio (0,34 mL, 1,6M) a -78$^o$C y se agitó a -78°C durante 15 minutos, luego a la solución precedente se agregó 6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-4-picolinoil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0,11 mmol). La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción luego se detuvo con agua. Luego se evaporó el solvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa con 0,1% de modificador TFA para dar (6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-etoxi-1H-

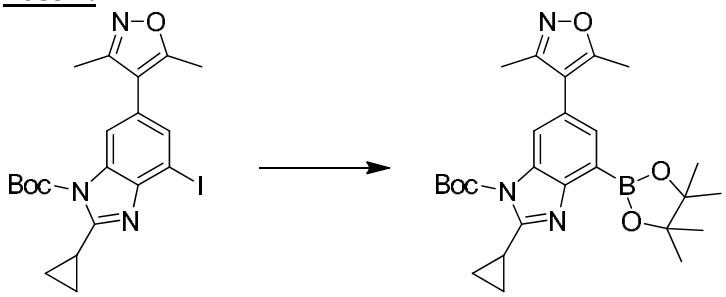
benzo[d]imidazol-4-il)di(piridin-2-il)metanol.

**[001043]** $C_{25}H_{23}N_5O_3$. 442,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,65 (ddd, J = 5,3, 1,7, 0,8 Hz, 2H), 8,19 (ddd, J = 8,2, 7,6, 1,7 Hz, 2H), 8,06 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 2H), 7,67 (ddd, J = 7,6, 5,3, 1,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 334**

4-(2-ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol (1020-334)

**Paso 1:**

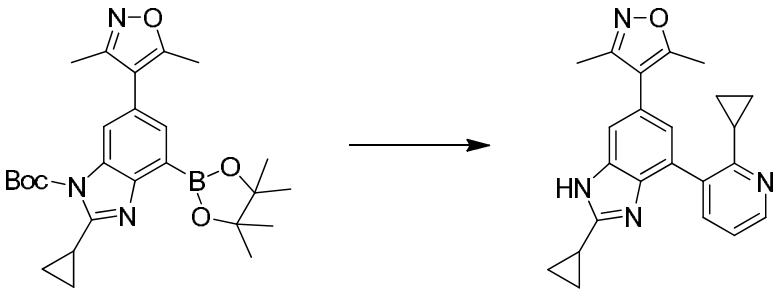



**[001044]** Se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 0,83 mmol) y bis(pinacolato)diboro (848 mg, 3 mmol) a 1,4-dioxano (5 ml). A la mezcla precedente se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (61 mg, 0,084 mmol) y acetato de potasio (491 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (50mlX2). El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía Combi-Flash en columna para dar 300 mg de 2-ciclopropil-6-(3,5-

dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo.

**[001045]** $C_{26}H_{34}BN_3O_5$. 480,3 (M+1).

**Paso 2:**




**[001046]** Se agregó 2-ciclopropil-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg , 0,53 mmol) y 3-bromo-2-ciclopropilpiridina (209 mg, 1 mmol) a una mezcla de solventes de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (1 ml). A la mezcla precedente se agregó PEPPSI-Ipr (36 mg, 0,053 mmol) y $Cs_2CO_3$ (687 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se filtró y se evaporó el solvente orgánico y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($CH_3CN/H_2O$ 0-100%) para dar 8 mg de 4-(2-ciclopropil-4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,5-dimetilisoxazol.

**[001047]** $C_{23}H_{22}N_4O$. 371,4 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $CD_3OD$) d 8,67–8,58 (m, 1H), 8,09 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45–2,38 (m, 1H), 2,30

(s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,59–1,44 (m, 2H), 1,44–1,32 (m, 2H), 1,23–1,16 (m, 2H), 1,01 (dt, J = 8,3, 3,3 Hz, 2H).

**Ejemplo 335**

**[001048]** Ensayo HTRF: La unión de dos bromodominios en tándem, BRD4-1 y BRD4-2, a un péptido de histona H4 acetilada se midió usando un ensayo de transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal homogénea (TR-FRET). El péptido sintético conteniendo los aminoácidos 1-18 de histona H4 se acetiló en las lisinas 5, 8, 12, 16 y se conjugó con biotina (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) y se compró de Millipore. BRD4-1 y BRD4-2 se expresaron y se purificaron a partir de *Escherichia coli* como proteínas con marca $His_6$ en extremo N terminal. Se usó un anticuerpo anti-His marcado con XL665 (Cisbio) para unirlo específicamente a BRD4 y se usó una proteína estreptavidina marcada con criptato porque reconoce específicamente el péptido H4 biotinilado. La unión de BRD4 al péptido dio como resultado un aumento en la señal de FRET mientras que la alteración de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor molécula pequeña dio como resultado una disminución en la señal de FRET. Los ensayos se realizaron en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, BSA 0,1 mg/ml, Brij 0,01% (peso en volumen), DMSO 0,5% (peso en volumen) y péptido H4 200 nM a las siguientes concentraciones para cada una de las isoformas de BRD4: 60 nM BRD4-1 y 120 nM BRD4-2. Después del tiempo de reacción del ensayo de 60 minutos a 25 °C, se midió la unión con estreptavidina marcada con criptato 2 nM y anticuerpos anti-His-XL665 10 nM. La señal de TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; 100 µs de retraso y 200 µs de ventana de lectura).

Los datos se normalizaron en base a un control positivo (2 µM de I-BET) y negativo (DMSO) y se calcularon los valores de $IC_{50}$ a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de $IC_{50}$ representan valores de media geométrica de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro las 3 veces de la media informada. Los resultados se informan en la Tabla 1.

**[001049]** Ensayo Alpha: La unión del bromodominio BRD4-I a un péptido de histona H4 acetilada se midió usando un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado en base a esferas (ALPHA). El péptido sintético que contiene aminoácidos 1-18 de histona H4 se acetiló en lisina 5, 8, 12, 16 y se conjugó con biotina (SGRGACKGGACKGLGACKGGAACKRH-GSGSK-biotina) adquirido de Millipore. Se expresó BRD4-I y se purificó a partir de *Escherichia coli* como una proteína con marca de $His_6$ en extremo N terminal. Las esferas aceptoras ALPHA de níquel-quelato (Perkin Elmer) se usaron para unirse específicamente a BRD4_1 y las esferas donantes de estreptadividna ALPHA (Perkin Elmer) se usaron porque reconocieron específicamente el péptido H4 biotilinado. La unión de BRD4_1 al péptido dio como resultado la proximidad de las esferas donantes y aceptoras lo que lleva a un aumento en la señal ALPHA mientras la alteración de esta interacción proteína-péptido con un inhibidor de molécula pequeña dio como resultado una reducción en la señal ALPHA. Los ensayos se realizaron en 50 mM Hepes (pH 7,5), 150 mM NaCl, 0,1mg/ml BSA, 0,01% (v/v) Brij, 0,5% (v/v) DMSO, 200 nM péptido H4 y 15 nM de proteína BRD4_1. Luego de un tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25°C, la unión se midió con 20 µg/ml de esferas donantes de estreptavidina y 20 µg/ml de esferas aceptoras de níquel-quelato. La señal ALPHA se detectó en un lector de placas Envision (Ex:

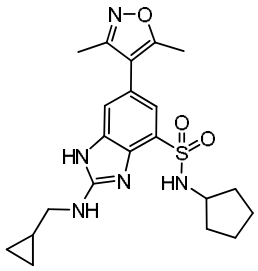
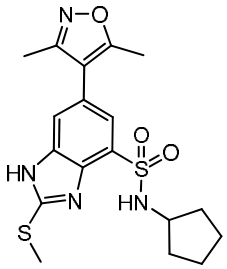
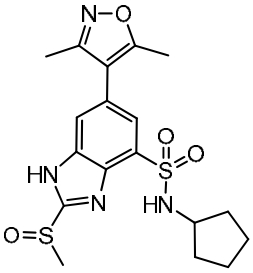
320 nm; Em: 570 nm; tiempo Ex: 180ms). Los datos se normalizaron en función de controles positivos (2 µM I-BET) y negativos (DMSO) y los valores $IC_{50}$ se calcularon a partir del ajuste de las curvas dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de $IC_{50}$ representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos producen generalmente resultados dentro de 3 veces la media informada. Los resultados se informan en la Tabla 1.

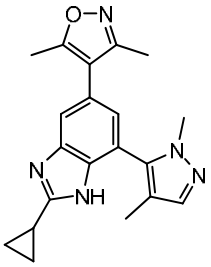
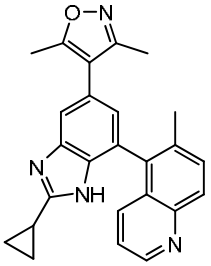
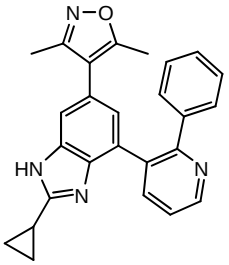
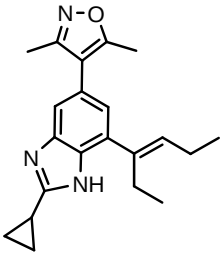
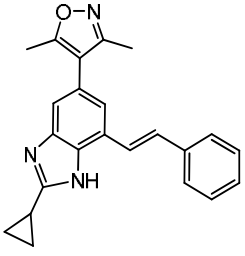
**[001050]** Ensayo de proliferación de MT-4: Los compuestos se ensayaron en un formato de ensayo en 384 pocillos de alto rendimiento estandarizado. Cada compuesto se diluyó en series de 3 veces en DMSO 100% en placas de 384 pocillos de polipropileno usando una estación de trabajo Biomek FX, y se agregaron 0,4 µL del compuesto a una placa de ensayo conteniendo 40 µL de medio RPMI. Los compuestos se arreglaron en un patrón horizontal, con 10 concentraciones por compuesto, y se agregaron 8 compuestos por placa. Debido a la baja tolerabilidad a DMSO, la concentración final de DMSO nunca excedió el 0,5% (peso en volumen). Cada placa de ensayo contenía Puromicina 10 µM y DMSO 0,5% en RPMI-1640 como controles positivo y negativo respectivamente. Se agregaron células MT-4 (células linfoblastoides T humanas, transformadas con HTLV-1, programa NIH Aids Reagent) en volúmenes de 35 µL por pocillo y 2.000 células por pocillo usando una estación de trabajo Biotek uFlow (Biotek, Winooski, VT), y las placas se incubaron posteriormente durante 5 días a 37 ºC en un incubador ajustado a $CO_2$ 5% y 90% de humedad.

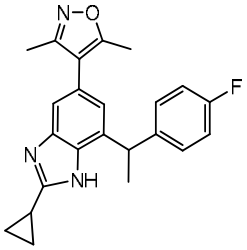
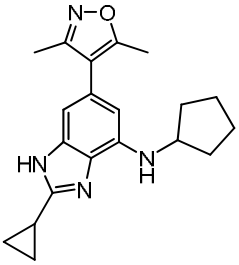
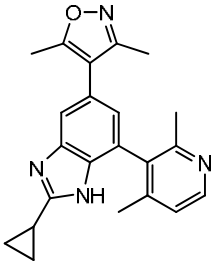
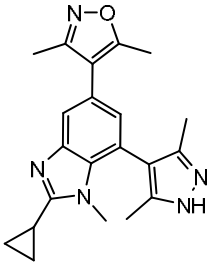
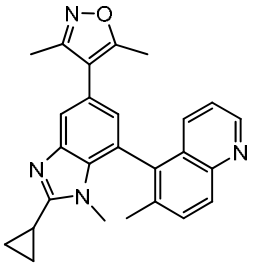
**[001051]** Después de 5 días, se agregaron 22 µL de Cell Titer Glo (Promega) a las placas de ensayo con una estación de trabajo Biotek uFlow. Las placas se colocaron posteriormente en un lector de placas Perkin Elmer Envision durante 5

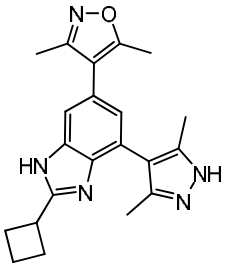
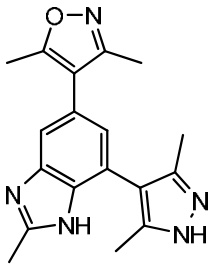
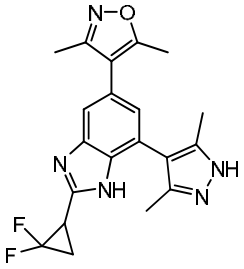
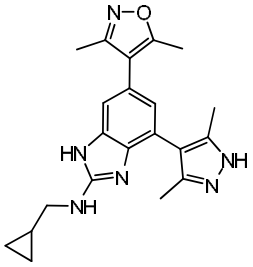
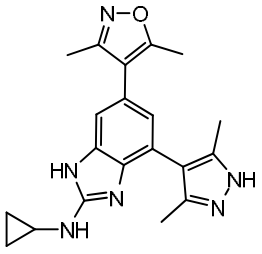
minutos antes de leer la señal de luminiscencia. Se calcularon los valores de $EC_{50}$ a partir de la concentración del compuesto que produjo una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de toxicidad, y se calcularon por regresión no lineal usando el programa de computación Pipeline Pilot (Accelrys, San Diego, CA). Los resultados se informan en la Tabla 1.

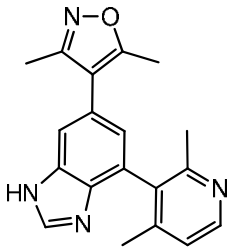
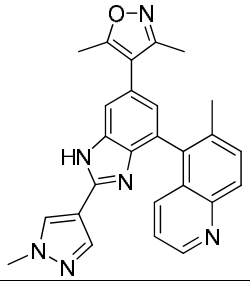
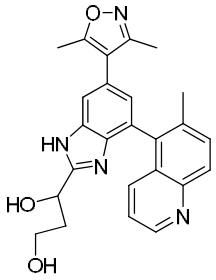
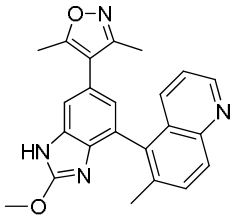
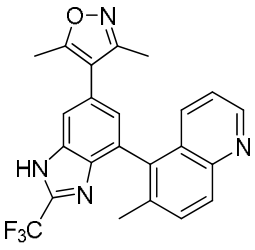
Tabla 1

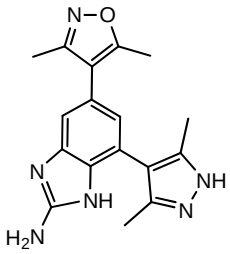
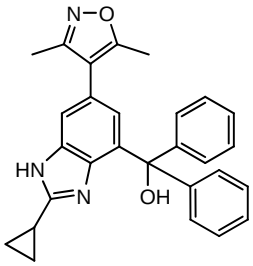
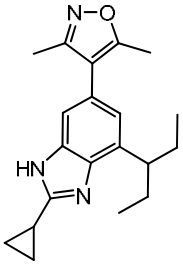
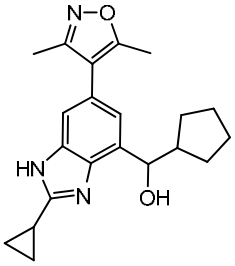
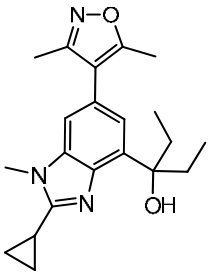
| **Comp. No.** | **Estructura** | **HTRF BRD4-1 ($IC_{50}$, nM)** | **HTRF BRD4-2 ($IC_{50}$, nM)** | **Ensayo Alpha ($IC_{50}$, nM)** | **Ensayo MT4 ($EC_{50}$, nM)** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-1 |  | 200,6 | 97,6 | n/a | 193,0 |
| 1020-4 |  | 336,6 | 229,9 | n/a | 192,1 |
| 1020-5 |  | 616,3 | 357,1 | n/a | 329,2 |

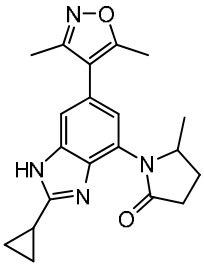
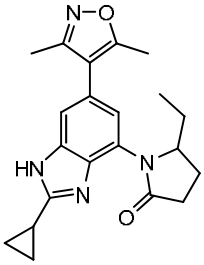
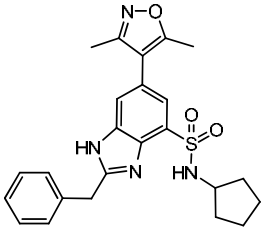
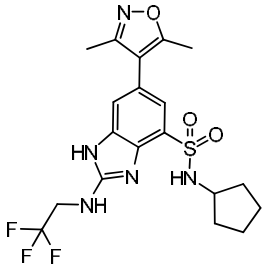
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-12 |  | 137,9 | 69,2 | 46,2 | 21,3 |
| 1020-18 |  | 87,1 | 78,6 | 14,4 | 7,5 |
| 1020-19 |  | 134,3 | 171,6 | 28,0 | 24,4 |
| 1020-28 |  | 71,8 | 65,5 | 18,1 | 51,6 |
| 1020-37 |  | 2089,3 | 2509,7 | 3170,1 | 518,0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-44 |  | 139,1 | 110,9 | 22,0 | 86,1 |
| 1020-50 |  | 299,0 | 317,6 | 125,1 | 353,0 |
| 1020-57 |  | 109,2 | 54,4 | 22,6 | 13,6 |
| 1020-72 |  | 100,7 | 69,1 | 12,3 | 6,5 |
| 1020-74 |  | 97,1 | 111,8 | 18,9 | 15,3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-75 |  | 120,9 | 78,2 | 33,5 | 18,4 |
| 1020-77 |  | 244,5 | 64,8 | 42,7 | 39,4 |
| 1020-78 |  | 160,5 | 94,1 | 25,1 | 25,7 |
| 1020-79 |  | 161,0 | 87,2 | 33,6 | 33,8 |
| 1020-81 |  | 168,8 | 118,8 | 50,7 | 7,6 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-84 |  | 481,0 | 234,0 | 277,3 | 236,0 |
| 1020-88 |  | 104,0 | 131,0 | 15,9 | 45,2 |
| 1020-89 |  | 379,0 | 151,0 | 130,3 | 104,3 |
| 1020-90 |  | 110,0 | 121,0 | 29,9 | 25,0 |
| 1020-92 |  | 133,0 | 102,0 | 37,7 | 73,1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-96 |  | 276,4 | 96,9 | 53,7 | 318,4 |
| 1020-102 |  | 101,2 | 75,7 | 14,3 | 49,7 |
| 1020-120 |  | 88,5 | 76,1 | 39,7 | 48,8 |
| 1020-121 |  | 95,2 | 80,8 | 24,7 | 42,8 |
| 1020-132 |  | 609,8 | 882,9 | 572,7 | 543,6 |

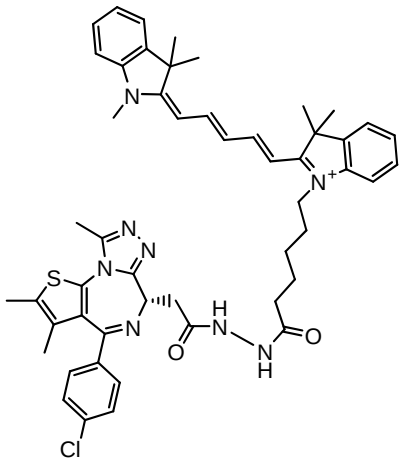
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1020-136 |  | 823,2 | 727,1 | 512,9 | 335,2 |
| 1020-137 |  | 186,6 | 399,0 | 52,8 | 112,7 |
| 1020-141 |  | 704,4 | 111,0 | n/a | 887,2 |
| 1020-148 |  | 185,618 | 180,0 | n/a | 494,7 |

n/a: datos no disponibles (ensayo no realizado)

**Ejemplo 336**

**[001052]** Ensayos de Ki de ligando de BRD4-1 y Ki de ligando de BRD4-2:

La unión de dos bromodominios en tándem, BRD4-I y BRD4-2, con una sonda/un ligando Cy5 (Compuesto 1020-501) se midió usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelto en tiempo homogéneo (TR-FRET).

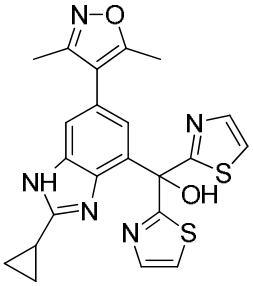


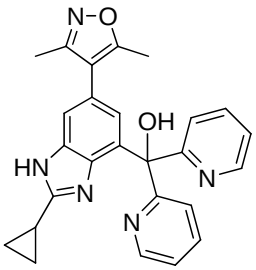
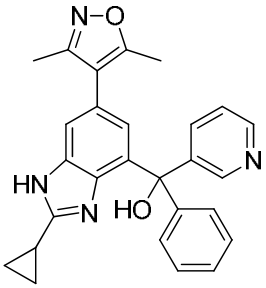
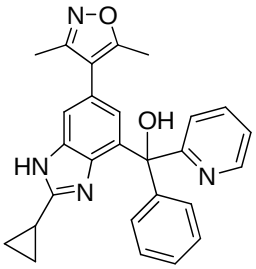
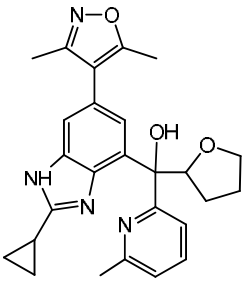
(1020-501)

**[001053]** El ligando marcado se une específicamente a BRD4-1 y BRD4-2 y se puede desplazar mediante un inhibidor de molécula pequeña que comparte un sitio de unión similar o de superposición. BRD4-I y BRD4-2 se expresaron y purificaron a partir de Escherichia coli como proteínas etiquetadas His6de extremo N. Un anticuerpo anti-His marcado con Eu-criptato (Perkin Elmer) se usó para unirse específicamente a BRD4. La unión de BRD41 a la sonda/el ligando marcado dio como resultado un aumento en la señal FRET mientras el desplazamiento del mismo ligando marcado a partir de BRD4 con un inhibidor de molécula pequeña dio como resultado una reducción en la señal FRET. Los ensayos se realizaron en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, BSA 0,1 mg/ml, Brij 0,01% (v/v), DMSO 0,5% (v/v), y 10nM de ligando marcado en las siguientes concentraciones para cada isoforma de BRD4: 2 nM BRD4-1 y 0,5 nM BRD4-2. Luego de un

tiempo de reacción de ensayo de 60 minutos a 25 °C, la unión se midió con 2nM de anticuerpo anti-His marcado Eu-criptato. La señal TR-FRET se detectó en un lector de placas Envision (Ex: 320 nm; Em: 615/665 nm; 100µs retraso y 200µs ventana de lectura). Los daos se normalizaron en función de controles positivos (2 µM I-BET) y negativos (DMSO) y los valores $IC_{50}$ se calcularon a partir del ajuste de las curvas dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de $IC_{50}$ representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Los valores de $IC_{50}$ se convirtieron en valores Ki (constante de disociación para complejo BRD4-inhibidor) usando la ecuación de Cheng y Prusoff para un modo de acción de inhibidor competitivo. Estos ensayos producen generalmente resultados dentro de 3 veces la media informada. Los resultados se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

| **Comp. No.** | **Estructura** | **Ki de ligando de BRD4-1 ($IC_{50}$, nM)** | **Ki de ligando de BRD4-2 ($IC_{50}$, nM)** |
|---|---|---|---|
| 1020-103 |  | 4,0 | 12,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1020-104 |  | 7,2 | 11,7 |
| 1020-112 |  | 10,4 | 13,5 |
| 1020-113 |  | 10,7 | 12,8 |
| 1020-114 |  | 3,8 | 2,7 |

**Ejemplo 337**

**[001054]** El compuesto 1020-18 redujo la viabilidad de 17 líneas celulares de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), tres de mieloma múltiple (MM), y dos de linfoma folicular (FL) como se muestra en la Tabla 3. Los valores de $EC_{50}$ para todas las líneas celulares variaron en un rango entre 9 y 2300 nM

con una mediana de 53 nM.

**[001055]** Ensayo de viabilidad Cell Titer Glo: Todos los procedimientos se realizaron en Gilead Sciences, Inc. en Seattle, WA y Branford, CT. El compuesto 1020-18 se disolvió en DMSO para preparar una solución madre 10 mM y luego se diluyó en series de 3 veces en DMSO en un formato en placa de 96 pocillos para alcanzar un rango de dosis final de entre 10 µM y 0,17 nM en DMSO 0,1% en el medio de prueba. Las células se plaquearon a entre 10.000 y 30.000 células por pocillo por duplicado o triplicado y se incubaron a 37°C con $CO_2$ 5% durante cuatro días en RPMI suplementado con entre 10 y 20% de FBS y penicilina-estreptomicina 100 U/L. la viabilidad celular se evaluó usando Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los valores de $EC_{50}$ se determinaron usando un modelo de pendiente variable de cuatro parámetros (GraphPad Prism 6). Todos los valores de $EC_{50}$ representan valores medios de entre tres y cinco determinaciones. Estos ensayos generalmente generaron resultados dentro de las tres veces de la media informada. Los resultados se informan en la Tabla 3.

Tabla 3

| **Línea celular** | **Enfermedad** | **Inhibición de viabilidad, $EC_{50}$ (nM)** |
|---|---|---|
| DB | DLBCL | 153 |
| SU-DHL-2 | DLBCL | 11 |
| SU-DHL-4 | DLBCL | 351 |
| SU-DHL-5 | DLBCL | 67 |
| SU-DHL-6 | DLBCL | 29 |
| SU-DHL-8 | DLBCL | 18 |

| | | |
|---|---|---|
| SU-DHL-10 | DLBCL | 31 |
| HT | DLBCL | 147 |
| Karpas 422 | DLBCL | 9 |
| OCI-LY3 | DLBCL | 162 |
| OCI-LY4 | DLBCL | 135 |
| OCI-LY7 | DLBCL | 2300 |
| OCI-LY10 | DLBCL | 410 |
| OCI-LY19 | DLBCL | 29 |
| Pfeiffer | DLBCL | 16 |
| Toledo | DLBCL | 59 |
| U-2932 | DLBCL | 56 |
| KMS-11 | MM | 13 |
| NCI-H929 | MM | 7 |
| OPM-2 | MM | 20 |
| RPMI-8226 | MM | 70 |
| WSU-FSCCL | FL | 19 |
| WSU-NHL | FL | 34 |

**Ejemplo 338**

**[001056]** El compuesto 1020-18 inhibió la viabilidad de 240 líneas celulares de cáncer en el panel de líneas celulares Onco240 (Eurofins, Bothell, WA) a lo largo de 15 tipos de cánceres muy diferentes (Figura 1). Los valores relativos de $IC_{50}$ a lo largo de todas las líneas celulares variaron en un rango entre 0,00027 y >10 μM con un valor medio de 0,038 μM y un valor medio de 0,274 μM.

**[001057]** Panel de Onco240 Ricerca: Todos los procedimientos se realizaron

en Eurofins PanLabs, Bothell, WA. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos con una densidad celular única en medio estándar por duplicado. Los compuestos de ensayo se agregaron 24 horas después, y se fijó la placa a tiempo cero, se tiño y se analizó para cálculos por duplicado. El compuesto se diluyó en DMSO comenzando a 10 µM y luego se diluyó en serie en DMSO en 3,16 veces para completar las curvas de concentración. Los compuestos se agregaron directamente desde estas diluciones a placas de células usando transferencia en base a energía acústica Echo 550. El compuesto estaurosporina control se incluyó en cada placa de prueba. Las placas de compuesto de prueba se incubaron durante 72 horas. Se calcularon los valores de $IC_{50}$ de recuento celular relativo como la concentración en la curva de dosis en donde se alcanzó el 50% de inhibición del crecimiento en relación al control con DMSO (100% del crecimiento). Los valores de $IC_{50}$ del recuento celular relativo se informan en la Figura 1. Las medianas para cada tipo de cáncer están indicados por líneas horizontales.

**Ejemplo 339**

**[001058]** El compuesto 1020-18 inhibió la expresión de la proteína c-MYC en 17 líneas celulares de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), cuatro de mieloma múltiple (MM), y dos de linfoma folicular (FL) (Tabla 4). Los valores de $EC_{50}$ para todas las líneas celulares variaron en un rango entre 19 y 853 nM con una mediana de 103 nM y el porcentaje máximo de inhibición de c-MYC varió en un rango entre 31 y 108%.

**[001059]** Ensayo de proteína c-MYC: Todos los procedimientos se realizaron en Gilead Sciences, Inc. en Branford, CT. Los niveles de proteína celular c-MYC se midieron por un ensayo MesoScale (Rockville, MD). Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 2,5 x $10^5$ células por pocillo en 270 µl de

medio para crecimiento apropiado para la línea celular. Se hicieron crecer OCI-Ly3, OCI-Ly4 y OCI-Ly7 en Iscove's + 20% FBS, OCI-Ly10 se hizo crecer en RPMI + 20% FBS, OCI-Ly19 se hizo crecer en alphaMEM + 20% FBS, y todas las otras líneas celulares se hicieron crecer en RPMI + 10% FBS. A cada pocillo, se agregaron 30 µl de compuesto 10X en medio libre de suero y las células se incubaron a 37ºC en $CO_2$ 5% durante 4 horas. Las concentraciones de compuesto final en diluciones en serie de 3 veces variaron en un rango entre 10 y 0,0005 µM con una concentración final de DMSO de 0,1% (peso en volumen). Las placas de ensayo se centrifugaron a 300 x *g* a temperatura ambiente durante 5 minutos y los pelets celulares se lavaron una vez con DPBS y se centrifugaron a 300 x *g*. Los pelets secados se mezclaron con vórtex brevemente para aflojarlos y se lisaron en 30 µl de solución amortiguadora RIPA 1X (Cell Signaling Technology, Danvers MA) conteniendo inhibidores de proteasas (Roche, Palo Alto CA) y fosfatasas (Sigma, Saint Louis MO; Santa Cruz Technologies, Dallas TX). Las placas de ensayo se incubaron sobre hielo durante 10 minutos, y se usaron directamente o se congelaron a -80ºC para usar en un ensayo MesoScale.

**[001060]** Las placas de 96 pocillos para unión estándar de ensayo MesoScale se recubrieron con anticuerpo de ratón anti-c-MYC a 1 µg/ml (Origene, Rockville MD) durante la noche a 4ºC, se lavaron 3 veces en solución amortiguadora de lavado (TBS-Tween 0,05%, peso en volumen) y se bloquearon en Bloqueante A 3% (peso en volumen; MesoScale) en PBS. Se agregó lisado de muestra a 30 µl por pocillo y se incubó durante 1 hora con oscilación a temperatura ambiente. En cada placa de ensayo se incluyó una curva estándar de 9 puntos, de diluciones en serie en 3 veces de proteína c-MYC recombinante purificada (ProSci, Poway CA) comenzando a 60 ng/ml diluida en lisado de PBMC. En cada placa de ensayo se in-

cluyeron lisados de células B de humano no estimuladas (AllCells Ltd, Alemeda CA; 2,5 x $10^5$ células/pocillo) como control negativo y células B humanas estimuladas con anti-CD40 20 µg/ml (R&D Systems) y anti-IgG/anti-IgM 40 µg/ml (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA) como control positivo. Las placas de ensayo se lavaron 3 veces en solución amortiguadora de lavado, se agregó anticuerpo secundario de conejo anti-c-MYC (Abcam, Cambridge MA) a 0,1 µg/ml en solución amortiguadora de ensayo (Bloqueante A 1% (peso en volumen) en PBS/Tween 0,05%, MesoScale), las placas se incubaron durante 1 hora y se lavaron 3 veces en solución amortiguadora de lavado. Se agregó anticuerpo de detección anti-conejo Sulfo-TAG (MesoScale) a 0,5 µg/ml en solución amortiguadora de ensayo y se incubó durante 1 hora, las placas se lavaron 3 veces en solución amortiguadora de ensayo, y se agregó solución amortiguadora de lectura (MesoScale) durante 5 minutos. Inmediatamente se detectó la señal en un adquisidor de imágenes Meso Scale Sector 2400 (MesoScale). La señal de la muestra se normalizó a la señal de c-MYC en células tratadas con DMSO (100% de c-MYC) y células B no estimuladas (0% de c-MYC). La concentración de proteína c-MYC se interpoló a partir de la curva estándar. Los valores de $EC_{50}$ se calcularon a partir del ajuste de la curva de dosis respuesta a una ecuación de ajuste logístico de cuatro parámetros. Todos los valores de $EC_{50}$ representan las medias de entre dos y cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro de las 3 veces de la media informada. Los resultados se informan en la Tabla 4.

Tabla 4

| **Línea celular** | **Enfermedad** | **Inhibición de c-MYC por el compuesto 1020-18,** | **% máximo de inhibición de c-MYC por compuesto** |
|---|---|---|---|

| | | **$EC_{50}$ (nM)** | **1020-18** |
|---|---|---|---|
| DB | DLBCL | 122 | 73 |
| SU-DHL-2 | DLBCL | 20 | 99 |
| SU-DHL-4 | DLBCL | 93 | 86 |
| SU-DHL-5 | DLBCL | 82 | 40 |
| SU-DHL-6 | DLBCL | 46 | 70 |
| SU-DHL-8 | DLBCL | 150 | 48 |
| SU-DHL-10 | DLBCL | 33 | 90 |
| HT | DLBCL | 84 | 108 |
| Karpas 422 | DLBCL | 369 | 49 |
| OCI-LY3 | DLBCL | 78 | 84 |
| OCI-LY4 | DLBCL | 177 | 82 |
| OCI-LY7 | DLBCL | 853 | 31 |
| OCI-LY10 | DLBCL | 662 | 44 |
| OCI-LY19 | DLBCL | 103 | 59 |
| Pfeiffer | DLBCL | 124 | 68 |
| Toledo | DLBCL | 182 | 46 |
| U-2932 | DLBCL | 330 | 35 |
| KMS-11 | MM | 74 | 99 |
| MM.1S | MM | 53 | 106 |
| NCI-H929 | MM | 62 | 41 |
| OPM-2 | MM | 19 | 92 |
| WSU-FSCCL | FL | 143 | 66 |
| WSU-NHL | FL | 166 | 55 |

**Ejemplo ddd**

**[001061]** El compuesto 1020-18 inhibió significativamente el crecimiento del tumor en modelos de xenoinjerto de MM.1S (FIG. 2) y DHL-10 (Figura 3).

Modelo de xenoinjerto de MM.1S:

**[001062]** Todos los procedimientos se realizaron en Molecular Imaging, Inc. (Ann Arbor, MI). En este experimento se usaron ratones SCID Beige macho de Charles River (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) de entre 7 y 8 semanas de edad. Se obtuvieron células MM1S-luc de DFCI. Las células se hicieron crecer en medio RPMI 1640 suplementado con FBS 10% y PSG 1%. Los animales de prueba fueron implantaron en forma subcutánea en el día 0 con 200 µL de células MM.1S-luc ($5 \times 10^6$ células/ratón) usando una aguja de calibre 27. La carga tumoral estimada media para todos los grupos en el día 10 fue 167 mg y todos los grupos fueron coincidentes (rango de las medias de grupo, entre 158 mg y 175 mg). Se dosificaron PO grupos de 12 animales dos veces por día (véase la Tabla 5) de acuerdo con el peso corporal individual en el día de tratamiento (0,1ml/20g) comenzando el día 11. Se observaron los signos clínicos de todos los animales al menos diariamente. Los animales con tumores en exceso de 2 g o con tumores ulcerados y lagrimeantes por más de 48 horas se sacrificaron por eutanasia, como aquellos encontrados con distrés obvio o en una condición moribunda.

**[001063]** Las soluciones vehículo y de compuesto fueron provistas por Gilead Sciences, Inc. y se prepararon semanalmente. El solutol HS-15, EtOH, PEG400, y vehículo agua (ajustado con HCL) [10/10/40/40 peso en volumen] se almacenaron a 4°C. El compuesto 1020-18, a concentraciones de 8 mg/ml, 4 mg/ml y 2 mg/ml en vehículo se almacenaron a 4°C. El pH de las soluciones varió en un rango entre 7,3 y 7,68 para vehículo y entre 3,25 y 4,54 para el compuesto

1020-18.

**[001064]** Se registraron los pesos corporales y medidas de los tumores tres veces por semana. La carga tumoral (mg) se estimó por medidas con calibre por la Fórmula para el volumen de un elipsoide prolato asumiendo la densidad unitaria como: carga tumoral (mg) = (L x W2)/2, en donde L y W son respectivamente las medidas de longitud y ancho ortogonal (mm). Se analizaron los pesos de los tumores por día entre grupos por aplicación de un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) y los valores P para cada grupo de tratamiento fueron muy significativos en comparación al vehículo (*** <0,0001) en el último día de dosificación. Los resultados de la carga tumoral como medias ± SEM por grupo se muestran en la Figura 2.

Tabla 5

| **Grupo #** | **Tratamiento** | **Dosis (mg/kg/iny)** | **Esquema** |
|---|---|---|---|
| 1 | Control vehículo | 0,1 ml/20g | b.i.d. |
| 2 | Compuesto 1020-18 | 40 | b.i.d. |
| 3 | Compuesto 1020-18 | 20 | b.i.d. |
| 4 | Compuesto 1020-18 | 10 | b.i.d. |

Modelo de xenoinjerto de DHL-10:

**[001065]** Todos los procedimientos se realizaron en Omeros Animal Facility (Seattle, WA). En este estudio se usaron ratones beige Scid hembra (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl) de Charles River. Los animales tenían entre 6 y 7 semanas

de edad en el día 1 del experimento (el día de la inoculación de células tumorales). Las células SU-DHL-10 se obtuvieron de la ATCC y se hicieron crecer en medio RPMI 1640 suplementado con FBS 10%. Las células se hicieron crecer y se resuspendieron usando medio libre de suero y 50% Matrigel® para generar una concentración de 25 x $10^6$ células/ml en 0,2 ml. Los animales de ensayo se implantaron en forma subcutánea en la axila derecha (justo debajo de la pata delantera) en el día 1 con 0,2 ml (5 x $10^6$ células/ratón) usando una aguja de calibre 27. Los signos clínicos de todos los animales se observaron al menos una vez por día. Los pesos corporales y el volumen del tumor se monitorearon con un sistema de barrido láser, Biopticon Tumorimager (Biopticon), y se registraron dos veces por semana. Los signos clínicos se monitorearon diariamente durante la fase de dosificación del estudio. Todos los animales se sacrificaron por exposición a dióxido de carbono en los puntos de tiempo designados.

**[001066]** El día de la inoculación de células tumorales se marcaron como día 1 con el tratamiento comenzando el día 29. El volumen medio del tumor para todos los animales experimentales en el día 29 fue 246,3 $mm^3$ y todos los grupos en el experimento se hicieron coincidir (rango media de grupos, entre 244,5 y 248,9 $mm^3$). Todos los ratones pesaron entre 16,9 y 23,1 gramos en el día 29.

**[001067]** El vehículo contenía Solutol HS-15/EtOH/PEG400/pH2,5 agua [10/10/40/40 peso en volumen]. El compuesto 1020-18 se formuló como soluciones a concentraciones de 4 mg/ml, 2 mg/ml, 0,6 mg/ml y 0,2 mg/ml en vehículo. Todos los vehículos y compuestos preformulados en el vehículo se almacenaron a 4°C y se prepararon semanalmente.

**[001068]** Los ratones en los grupos 1, 2, 3, 5 y 6 se dosificaron oralmente dos veces por día con vehículo, el compuesto 1020-18 a 20 mg/kg, 10 mg/kg, 3

mg/kg y 1 mg/kg, respectivamente. Los ratones en el Grupo 4 se dosificaron una vez por día con el compuesto 1020-18 a 10 mg/kg (Tabla 6). Todos los ratones se dosificaron de acuerdo con el peso corporal individual en el día de tratamiento (5 ml/kg). Después de 21 días de tratamiento, 5 ratones de todos los grupos se sacrificaron por eutanasia por exposición a dióxido de carbono entre 2 horas y 12 horas luego de la última dosis.

**[001069]** Se analizaron diariamente los pesos de los tumores entre grupos por aplicación de un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) y los valores P en la última dosis para 20 mg/kg b.i.d., 10 mg/kg b.i.d. y 10 mg/kg q.d. y de los grupos de tratamiento fueron significativos en comparación con vehículo (** <0,005). Los grupos de 3 mg/kg b.i.d. y 1 mg/kg b.i.d. no fueron significativamente diferentes del grupo vehículo en el último día de dosificación. Los resultados de la carga tumoral como medias $\pm$ SEM por grupo se informan en la Figura 3.

Tabla 6

| **Grupo #** | **Tratamiento** | **Dosis (mg/kg/iny)** | **Esquema** |
|---|---|---|---|
| 1 | Vehículo Control | 0,1 ml/20g | b.i.d. |
| 2 | Compuesto 1020-18 | 20 | b.i.d. |
| 3 | Compuesto 1020-18 | 10 | b.i.d. |
| 4 | Compuesto 1020-18 | 10 | q.d. |
| 5 | Compuesto 1020-18 | 3 | b.i.d. |
| 6 | Compuesto 1020-18 | 1 | b.i.d. |

**Ejemplo 341**

**[001070]** Las células MM.1S contienen una inserción IgH en el punto de interrupción de der3t(3:8) que hiperactiva la transcripción de MYC. Previamente se mostró que BRD4 se une a este superpotenciador de IgH y el promotor de MYC en las células MM.1S (Delmore et al., BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-Myc, Cell (2011), doi:10.1016/j.cell.2011.08.017). La unión de BRD4 al superpotenciador de IgH fue más de 420 veces superior al *locus* Utr12 control y fue inhibida por el compuesto 1020-18, como se determinó por la inhibición en respuesta a la dosis de la unión de BRD4 por inmunoprecipitación de cromatina seguido por PCR (ChIP-PCR) mostrado en la Figura 4. Los resultados en la Figura 4 se informan como media de duplicados + SEM como eventos de unión cada 1000 células. Las concentraciones del compuesto 1020-18 variaron en un rango entre 1,0 μM y 0,0015 nM y los puntos 0 se trataron con DMSO solo. Por el contrario, BRD4 solo se unión débilmente al promotor del gen MYC (MYC-+966), y nada a una región no control del gen MYC (MYC-NR1), o a un *locus* control en un gen desierto en el cromosoma 12 (Utr12).

**[001071]** Ensayo ChIP-PCR: Las células MM.1S ($1 \times 10^7$ células por dosis) se trataron por duplicado con el compuesto 1020-18 en una serie de diluciones en serie de 3 veces variando en un rango entre 1111 nM y 1,5 nM durante 4 horas en una concentración final de DMSO 0,1%. Las células se fijaron con 1/10 volúmenes de solución de formaldehído preparado fresco (concentración final de 11% peso en volumen de formaldehído, NaCl 0,1 M, EDTA 1 mM, pH 8 en solución amortiguada con HEPES 50 mM) agregada directamente al medio existente en cada frasco de células y se agitaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fijación se detuvo por el agregado de 1/20 volúmenes de solución de glicina (concentración final de glicina 0,125 M, M.W. 75) al medio existente y las células

se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células se centrifugaron a 800 x *g* en una centrífuga refrigerada durante 10 minutos en tubos cónicos de 50 ml y los pelets se resuspendieron en 10 ml de PBS-Igepal enfriado sobre hielo (Nonidet P-40 0,5% en PBS). Las células se centrifugaron nuevamente a 800 x *g* durante 10 minutos y los pelets se resuspendieron en 10 ml de PBS-Igepal enfriado sobre hielo con PMSF 1 mM. Las células se centrifugaron una tercera vez a 800 x *g* durante 10 minutos y los pelets se congelaron inmediatamente sobre hielo seco, se almacenaron a -80ºC, y se enviaron a Active Motif (Carlsbad, CA) para el análisis por ChIP-PCR.

**[001072]** La cromatina se aisló por agregado de solución amortiguadora de lisis, seguido por ruptura con un homogeneizador Dounce. Los lisados se sonicaron y el ADN se cortó a una longitud promedio de entre 300 y 500 bp. El ADN genómico (ingreso) se preparó por tratamiento de alícuotas de cromatina con ARNasa, proteinasa K, y se calentó para desentrecruzar, seguido precipitación con etanol. Los pelets se resuspendieron y el ADN resultante ser cuantificó en un espectrofotómetro NanoDrop. La extrapolación al volumen de cromatina original permitió la cuantificación del rendimiento de cromatina total. Una alícuota de cromatina (30 µg) se preclarificó con esferas de proteína A agarosa (Invitrogen). Las regiones de ADN genómico se aislaron usando un anticuerpo contra BRD4 (Betilo Laboratories, A301-985A100, 4 µg por IP). Después de la incubación a $4^{\circ}$C durante la noche, las perlas de proteína A agarosa se usaron para aislar los complejos inmunes. Los complejos se lavaron, se eluyeron de las perlas con solución amortiguadora con SDS, y se sometieron a tratamiento con ARNasa y proteinasa K. El entrecruzamiento se revirtió por incubación durante la noche a 65ºC, y se purificó el ADN ChIP por extracción con fenol-cloroformo y precipitación con

etanol. Las reacciones de PCR cuantitativa (QPCR) se realizaron por triplicado en regiones genómicas específicas mostradas en la Tabla 7 usando SYBR Green Supermix (Bio-Rad). Las señales resultantes se normalizaron para la eficacia de cebadores realizando QPCR para cada par de cebadores usando ADN de entrada. La relación de eficacia de los cebadores se determinó con controles internos por Active Motif. Los datos se normalizaron a los eventos de unión cada 1000 células con la siguiente Fórmula:

Relación de (valor promedio de qPCR x (volumen de resuspensión/5) x (1000/células equivalentes en ChIP))/eficacia de cebadores = eventos de unión cada 1000 células

Tabla 7

| ***Locus* genómico** | **Conjunto de cebadores[1]** | **Lugar cromosómico** |
|---|---|---|
| Untr12 | Por favor referirse al conjunto de cebadores control negativo humano de Active Motif 1, número de catálogo 71001 | Gen desierto en el cromosoma 12 |
| MYC_+966 | CGGACATTCCTGCTTTATTG GCGATATGCGGTCCCTACTC | chr8:128,749,029-128,749,395 |
| MYC_NR1 | GCAGCTAGATCGTTGGGAAG GCTGGTGATTTCAGTGCAGA | chr8:127,714,271-127,788,621 |
| IGH_E2 | TGGGGTACAAGAGGCTTCAG CAGTACAGGAGTGGGGACAG | chr14:106,047,824-106,049,452 |

[1] El conjunto de cebadores para MYC-+966, MYC-NR1, e IGH-E2 fueron idénticos al conjunto de cebadores indicados en Delmore, et al. Cell, 2011.

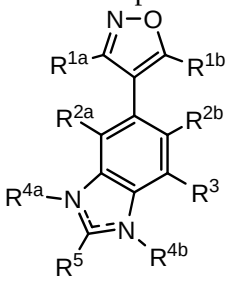
**Ejemplo 342**

**[001073]** Inhibición del crecimiento de meningioma: Se usaron dieciséis ratones atímicos de entre 8 y 10 semanas de edad para la inoculación de tumor subaracnoideo con células IOMM-Lee. Los animales se anestesiaron i.p. (Rompun/Ketamina) y se estabilizaron en un marco para cabeza estereotáctico. Se hicieron dos agujeros de 2 mm anterior al bregma y 1,5 mm a la izquierda y a la derecha de la sutura sagital, lo profundo suficiente para penetrar el hueso y llegar a meninges con alteración mínima de la neocorteza. Se inyectan lentamente aproximadamente 2,5 x $10^5$ células en 5 ml de PBS (1 minuto) inyectadas por agujero hasta una profundidad de 1 mm con una jeringa Hamilton. Después de 2 días, 8 ratones recibieron una dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo el compuesto 1020-18, a 20 mg/kg i.p., y los 8 remanentes recibieron solo el PBS diluyente (grupo control). El crecimiento del meningioma se monitorea por imágenes de resonancia magnética entre los 2 días y 9 días después de la inoculación.

**[001074]** Si bien la descripción anterior describe formas de realización específicas y aspectos, aquellos con experiencia ordinaria en el arte apreciarán que pueden desarrollarse diferentes modificaciones y alternativas. En consecuencia, las formas de realización particulares y aspectos descritos anteriormente tienen como intención ser ilustrativos solamente, y no tienen como intención limitar el alcance de la invención, que debe ser dado con el alcance completo de las reivindicaciones anexas, y cualquiera de todos los equivalentes de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

donde

$R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

$R^{2a}$ y $R^{2b}$ son en forma independiente entre sí H o halo;

$R^3$ es

ácido borónico o halo; o

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

se selecciona entre el grupo que consiste en $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

$R^5$ es

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

se selecciona entre el grupo que consiste en H, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcional-

mente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$;

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

cada $R^{20}$ se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en acilo, $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, amino, amido, amidino, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster de carboxilo, ciano, guanidino, halo, $C_{1-10}$ haloalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, hidroxi, hidrazino, hidroxilo, imino, oxo, nitro, sulfinilo, ácido sulfónico, sulfonilo, tiocianato, tiol, y tiona;

donde los grupos $C_1$-$_{10}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{1-10}$ heteroalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, y $C_{6-20}$ heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $C_{1-6}$ alquilo, $C_{5-10}$ arilo, halo, $C_{1-6}$ haloalquilo, ciano, hidroxilo, y $C_{1-6}$ alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde $R^{1a}$ y $R^{1b}$ son en forma independiente entre sí $C_{1-6}$ alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

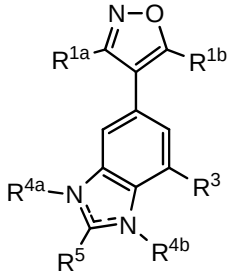
3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde $R^3$ es $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, o $C_{1-10}$ heteroalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde $R^3$ es un $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, o $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales

puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde $R^5$ es $C_{1-10}$ alquilo.

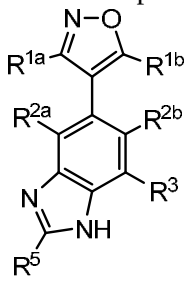
6. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

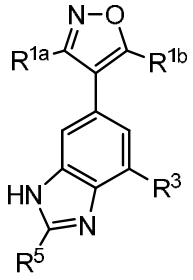
7. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ib)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

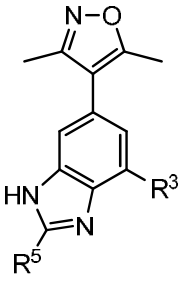
8. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ic)



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

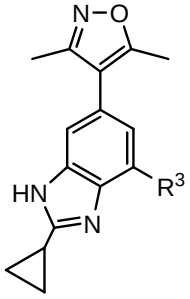
9. Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Id)



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.Un compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula (Ie)



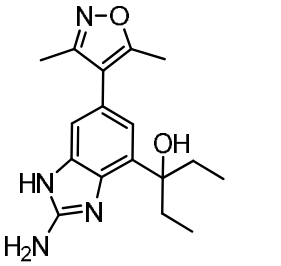
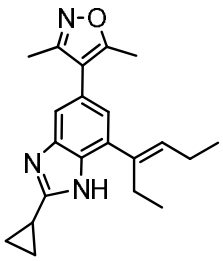
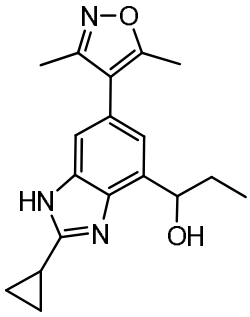
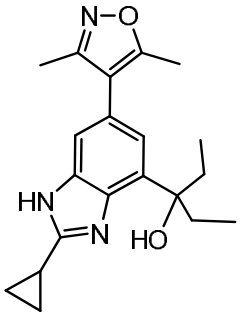
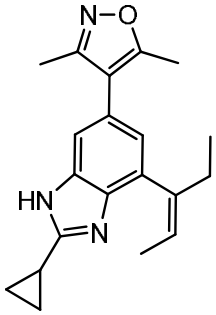
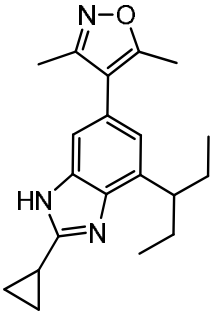
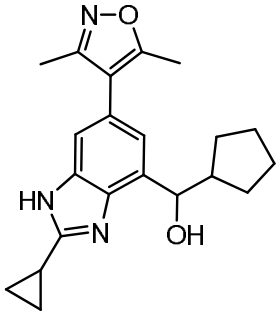
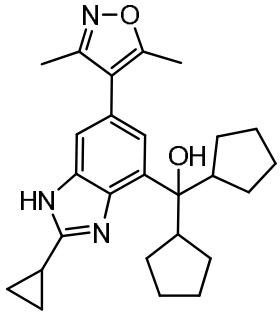
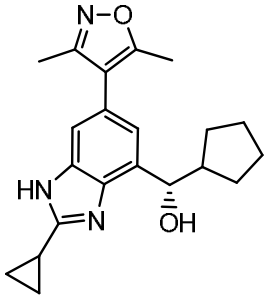
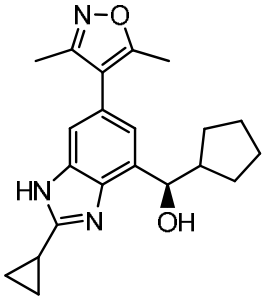
(Ie)

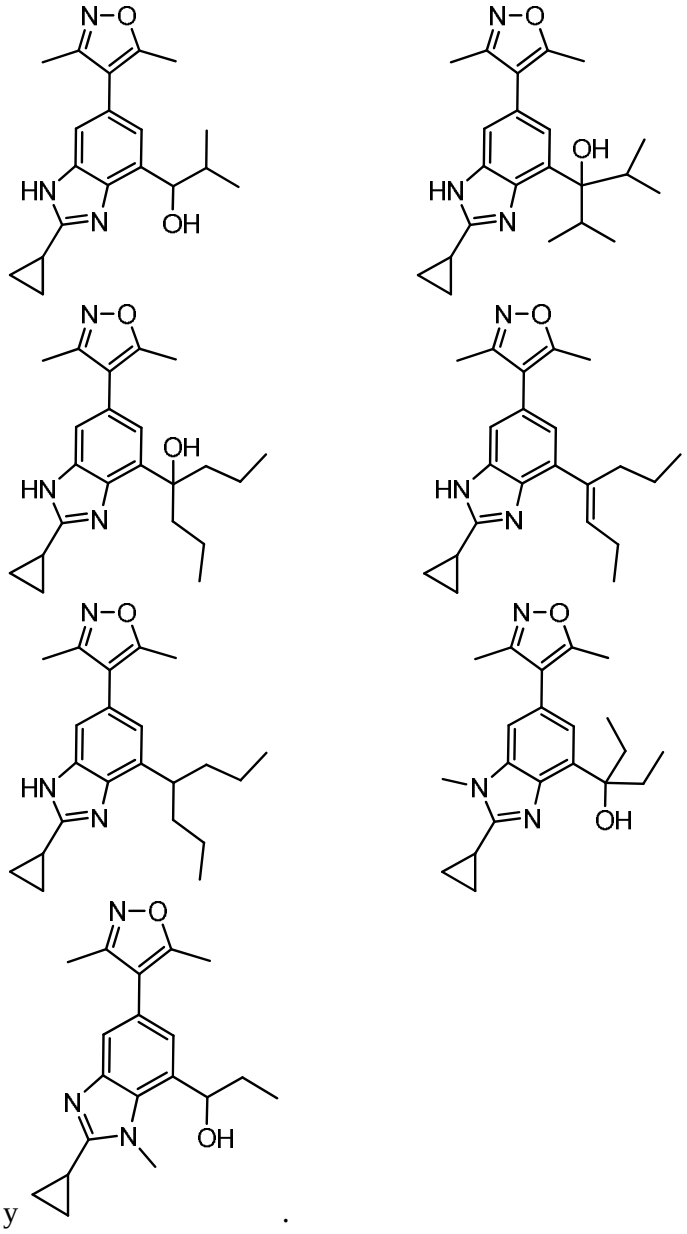
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.Un compuesto de la reivindicación 10, donde $R^3$ es $C_{1-10}$ alquilo, $C_{1-10}$ alcoxi, o $C_{1-10}$ heteroalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12.Un compuesto de la reivindicación 10, donde $R^3$ es un $C_{5-10}$ arilo, $C_{6-20}$ arilalquilo, $C_{5-10}$ heteroarilo, o $C_{6-20}$ heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos $R^{20}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

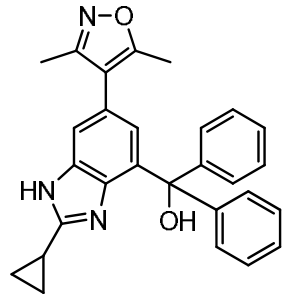
13.Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en

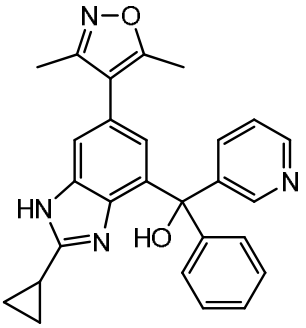











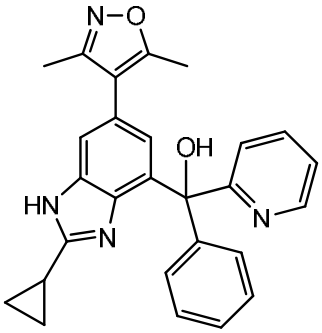


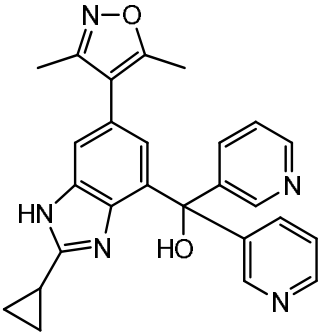
y .

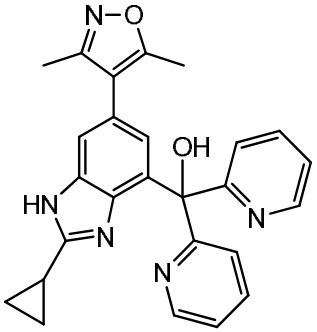
14. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en

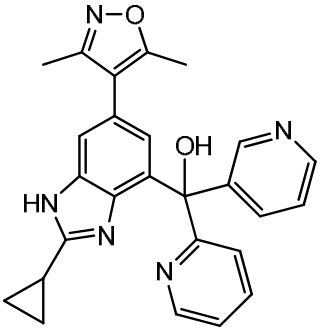


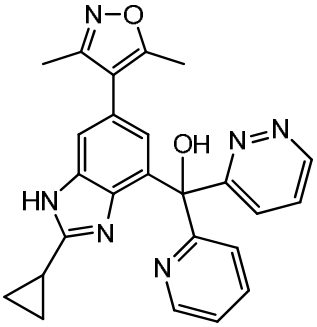


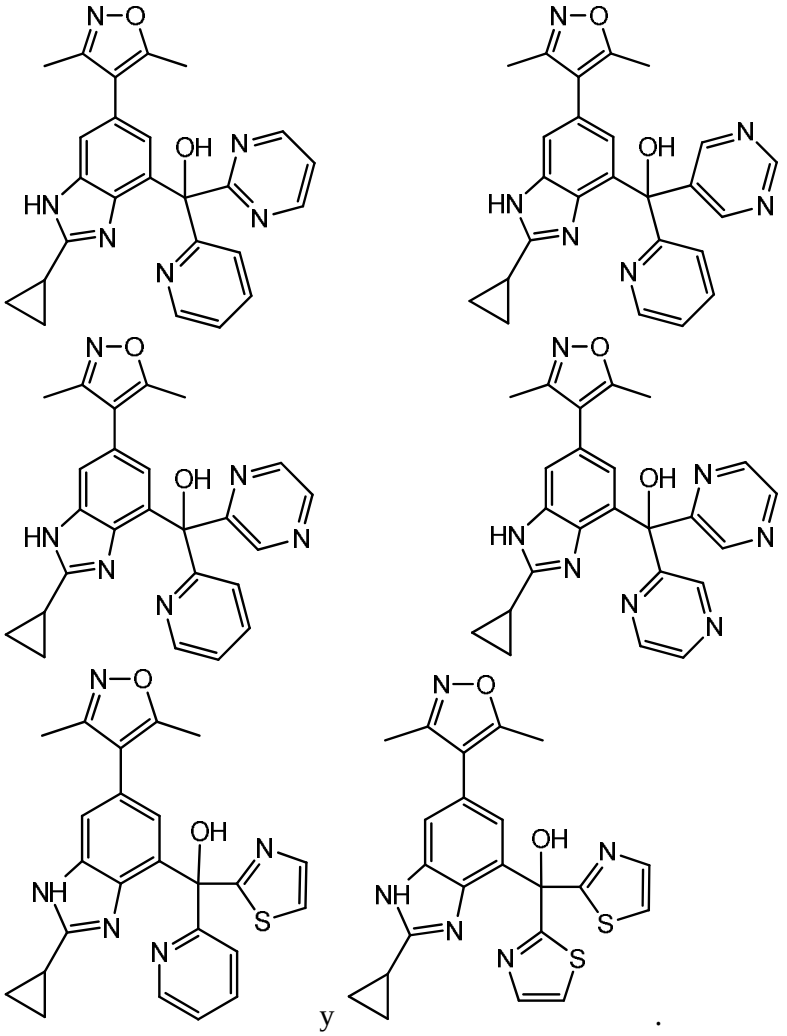






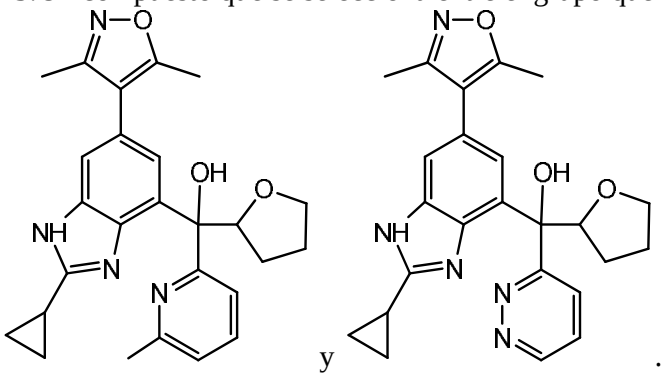






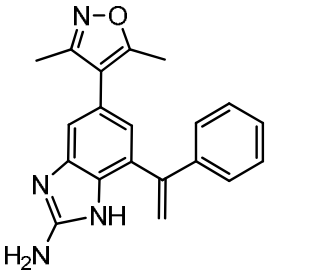
y .

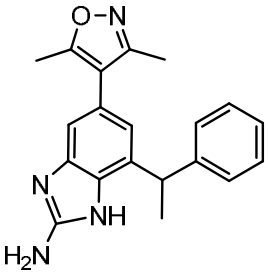
15.Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en

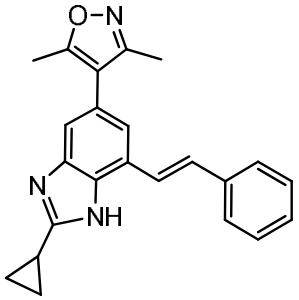


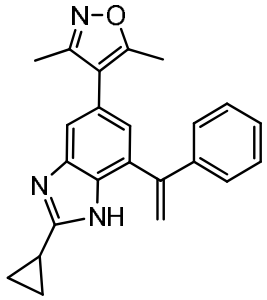
y .

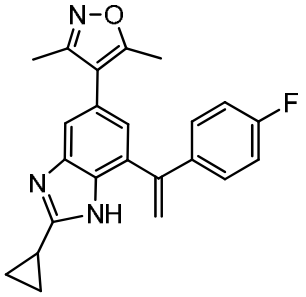
16.Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en

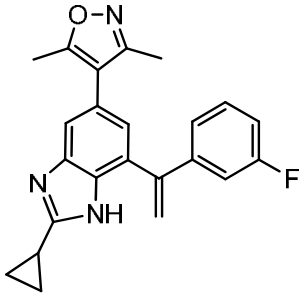


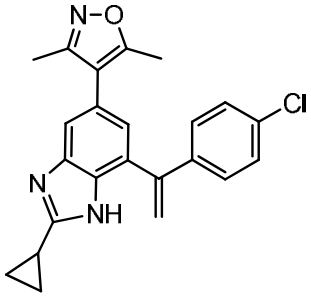


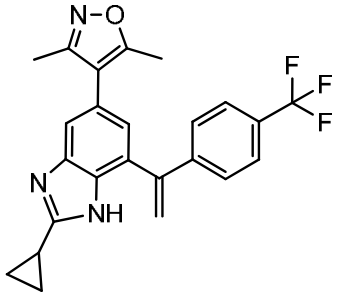


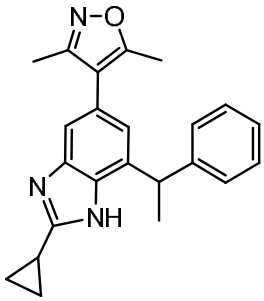


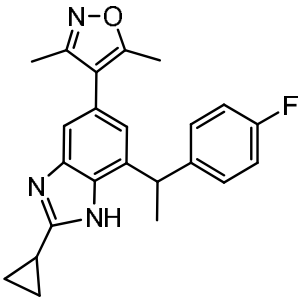


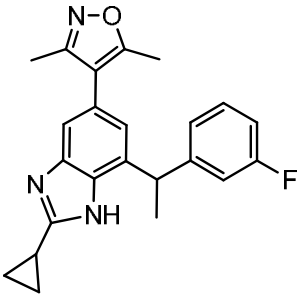


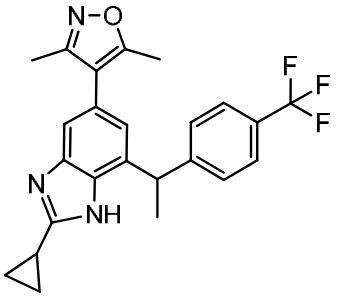


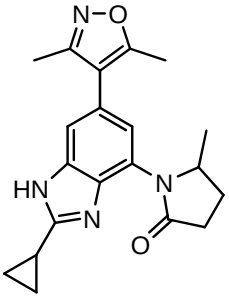


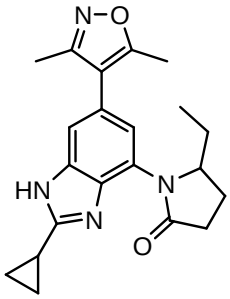




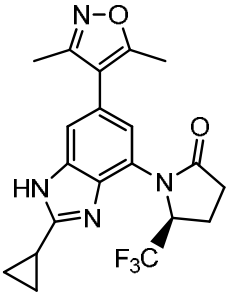


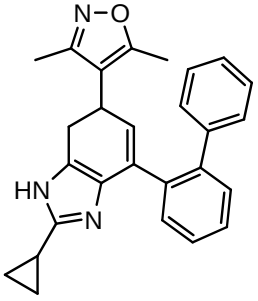



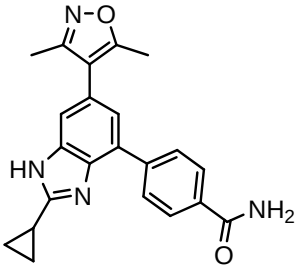

y

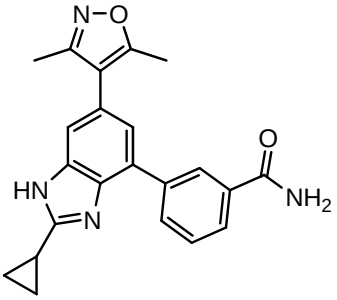


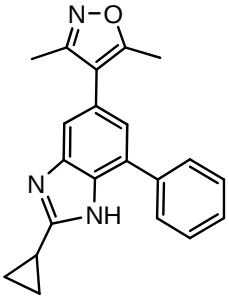

.

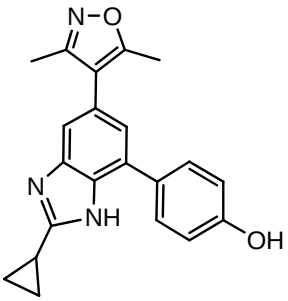
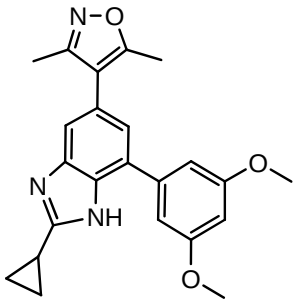
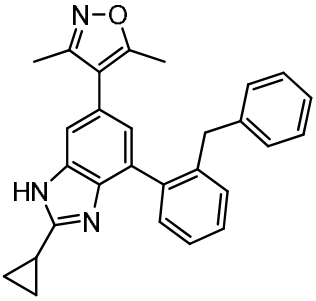
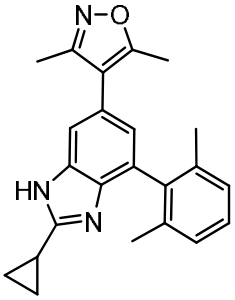
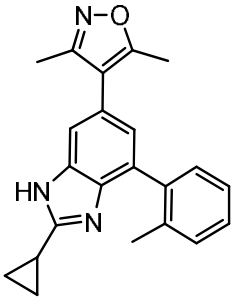
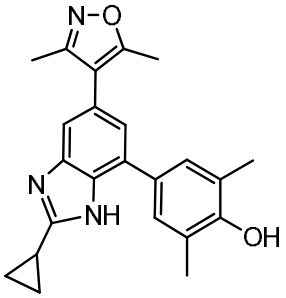
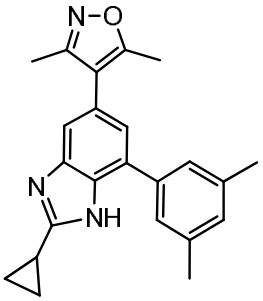
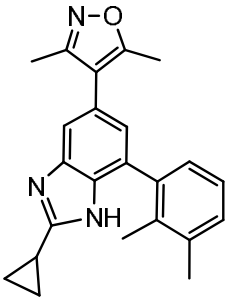
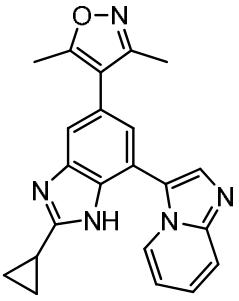
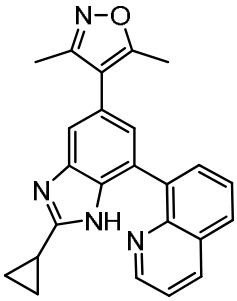
17.Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en

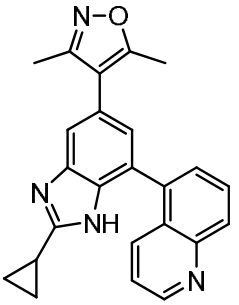
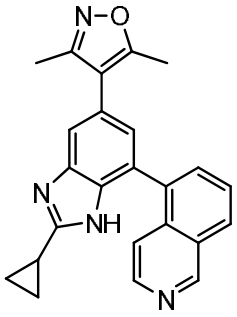
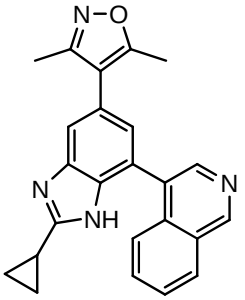
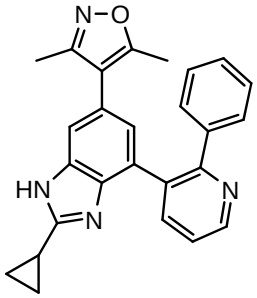
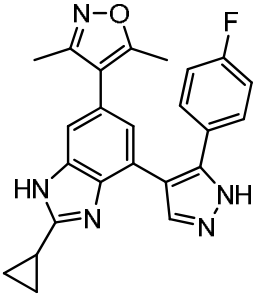
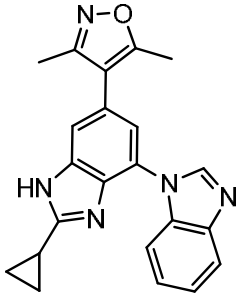
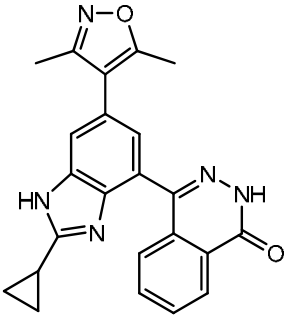
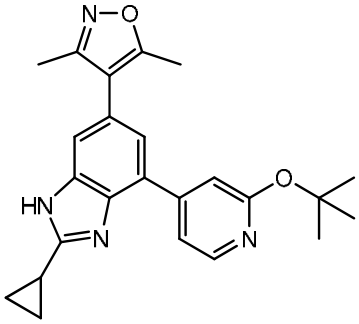
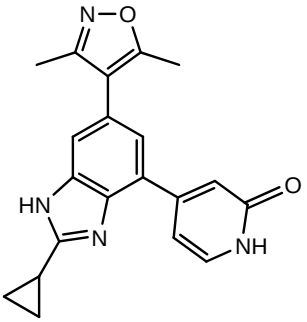
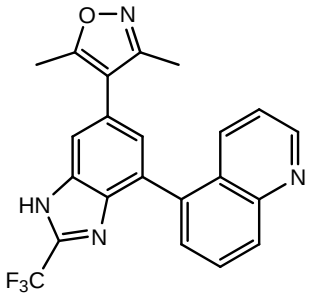


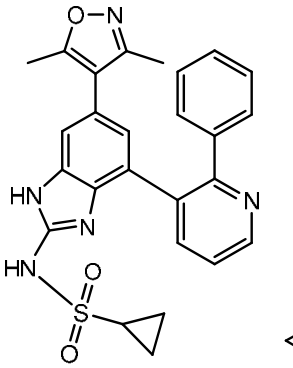



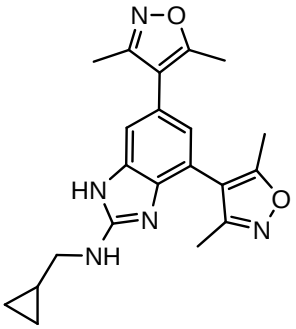



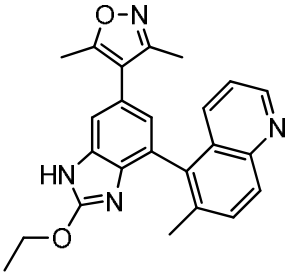



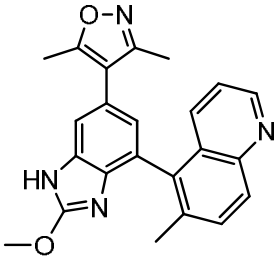











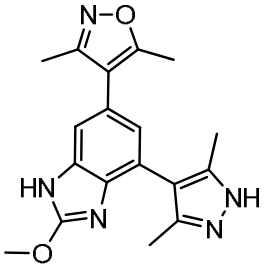











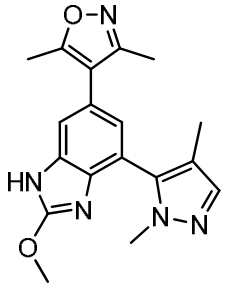


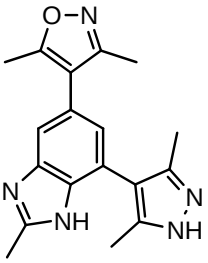


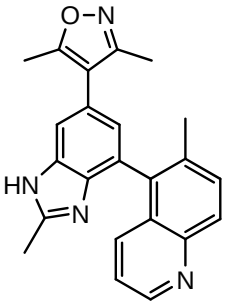


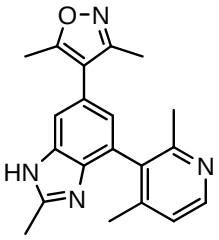


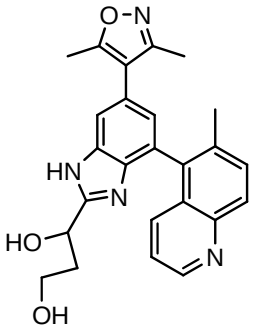


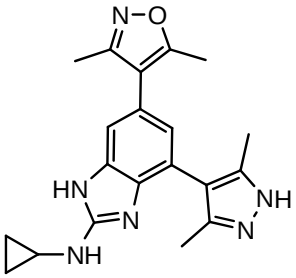


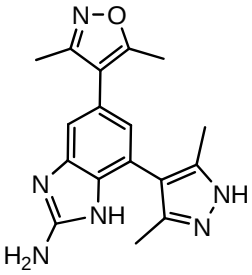


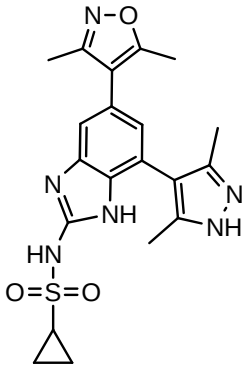


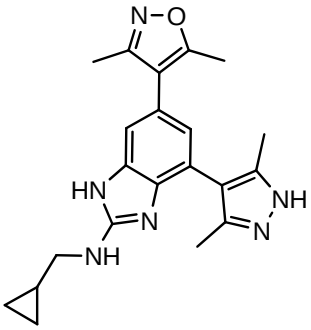


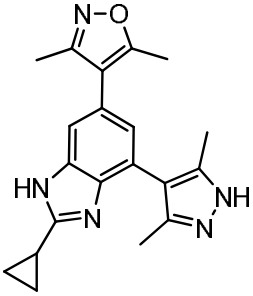


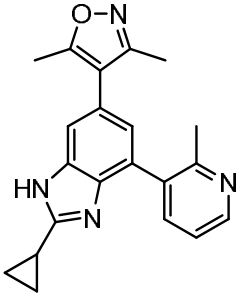


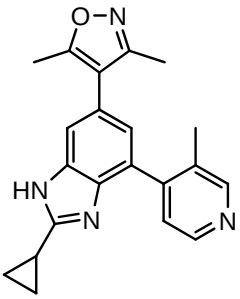


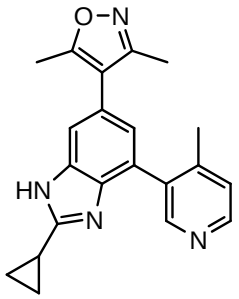


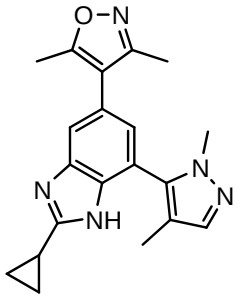


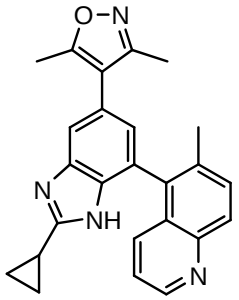


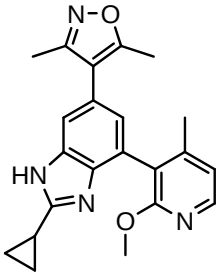


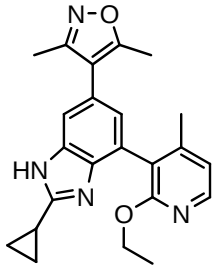


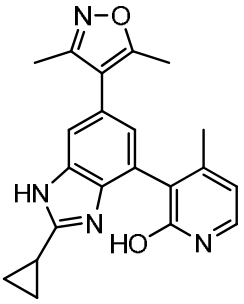


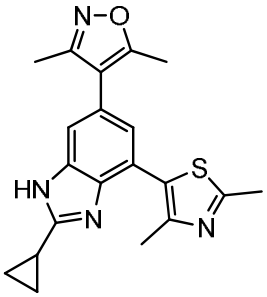


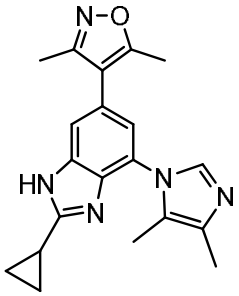


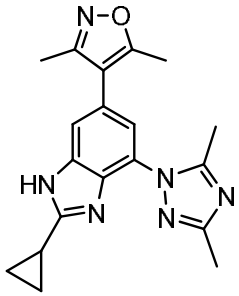


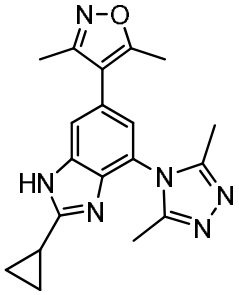


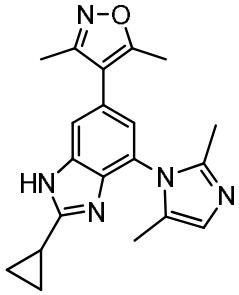


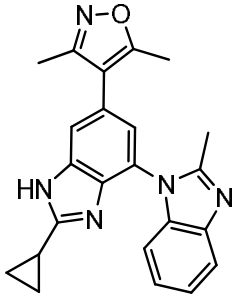


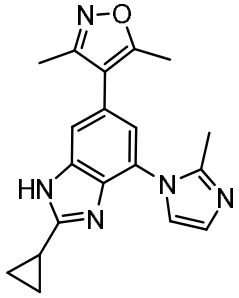


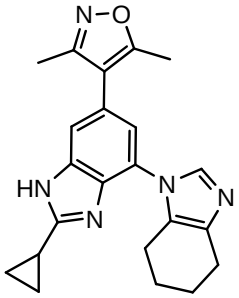


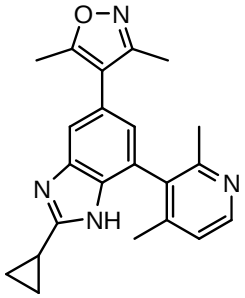


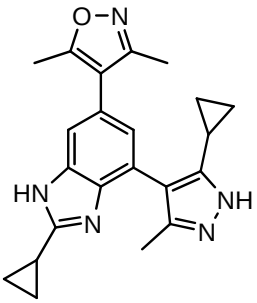


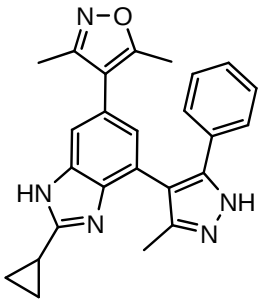


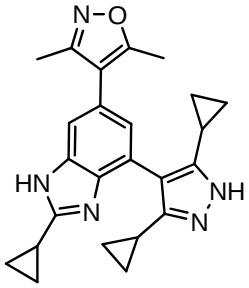


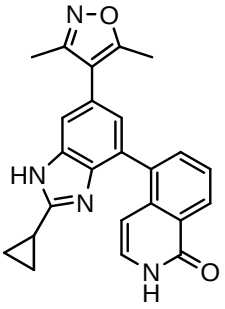


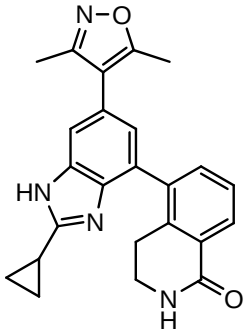


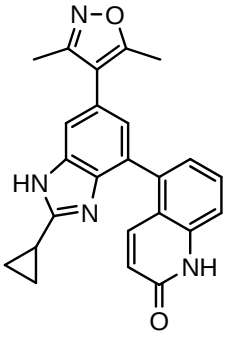


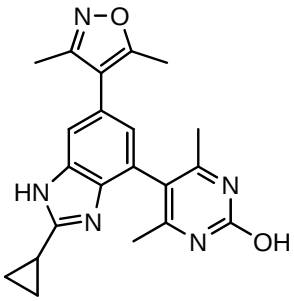


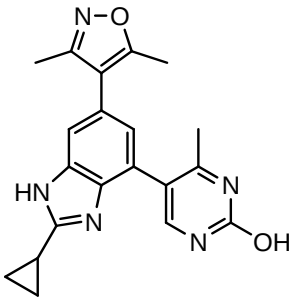


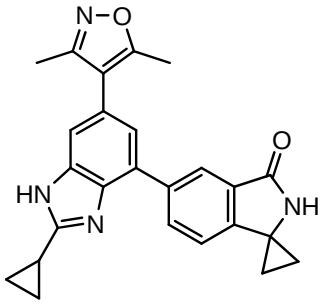


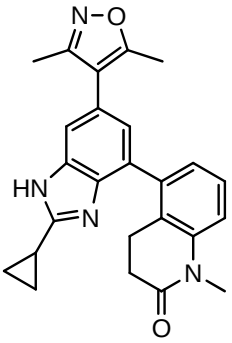


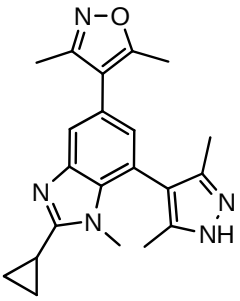


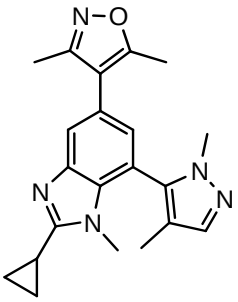


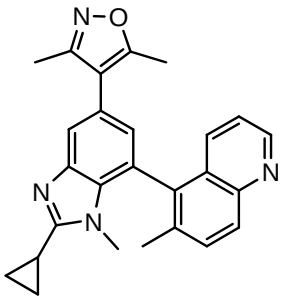


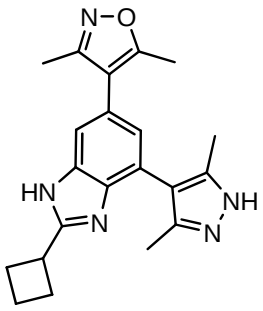


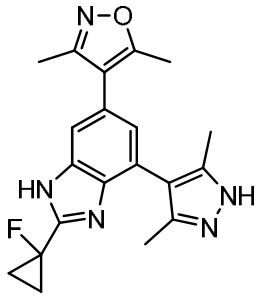


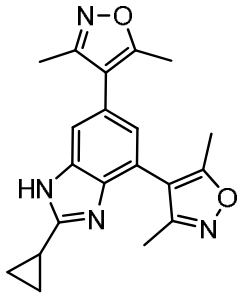


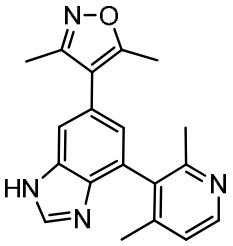


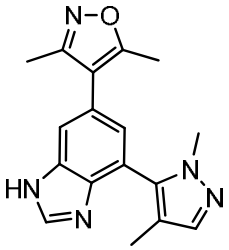


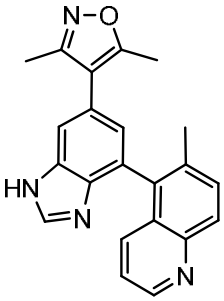


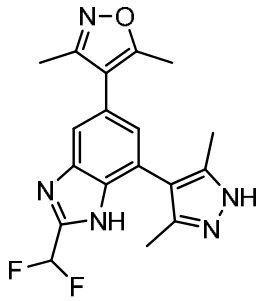


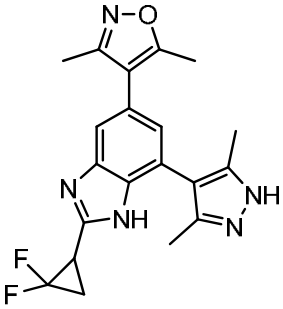


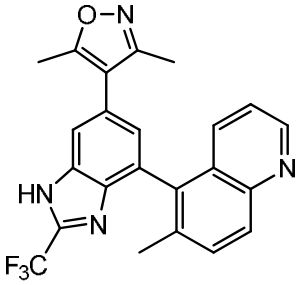


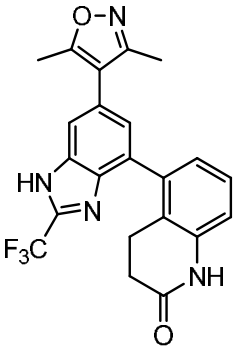
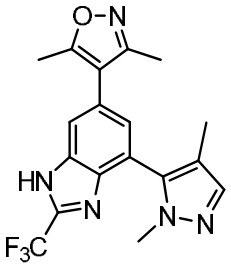
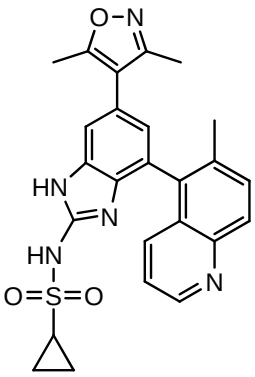
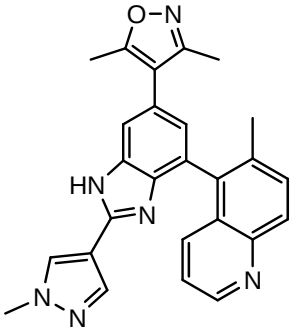
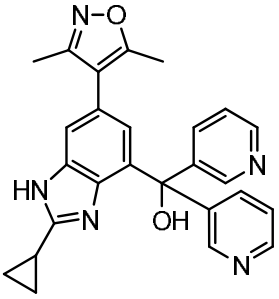
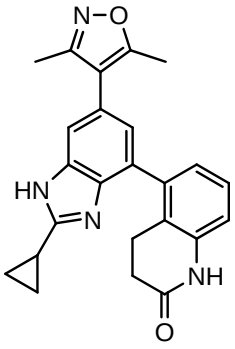






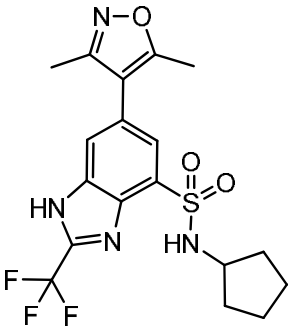
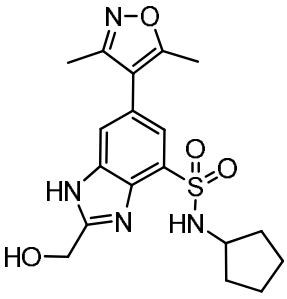


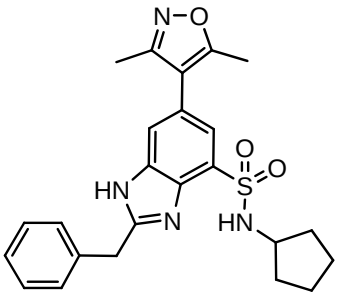


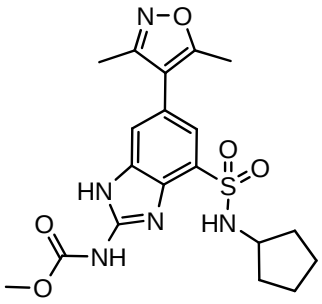







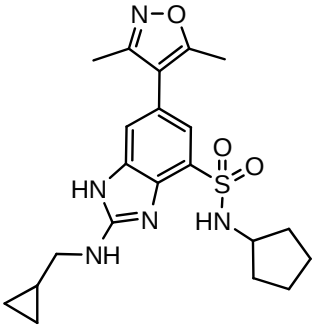
y .

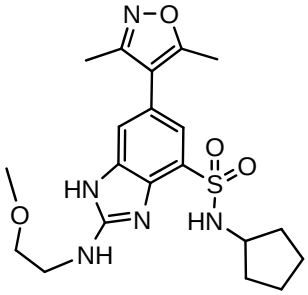
18.Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en

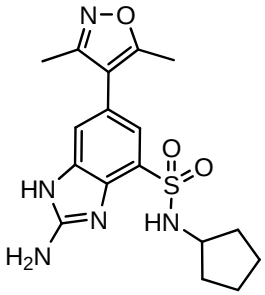



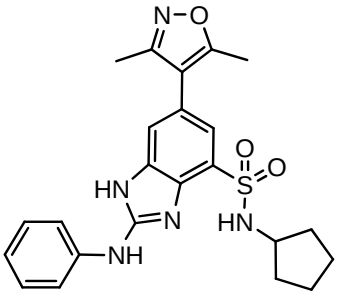


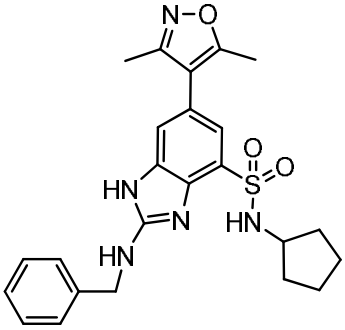


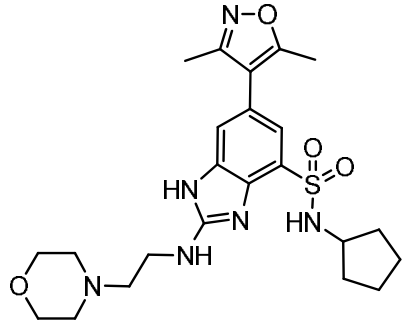


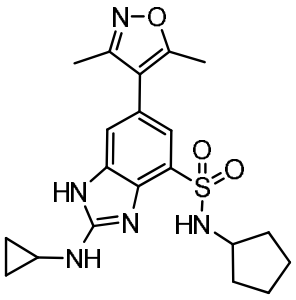


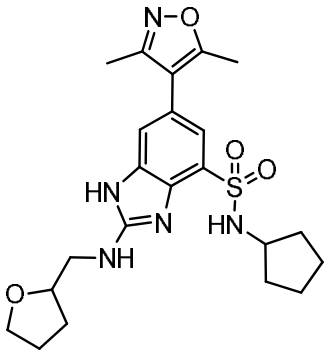


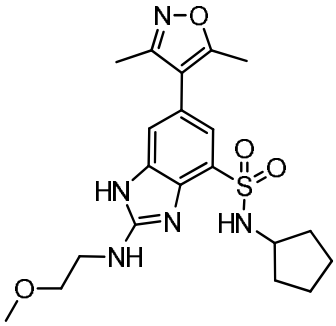


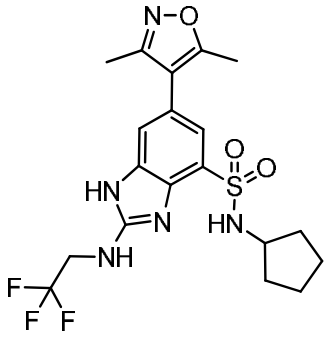


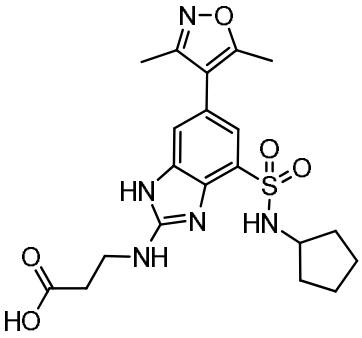


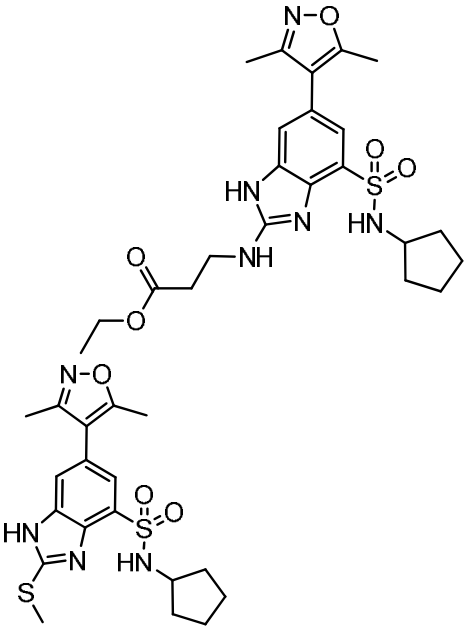


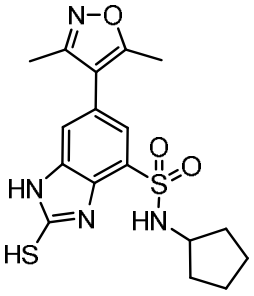


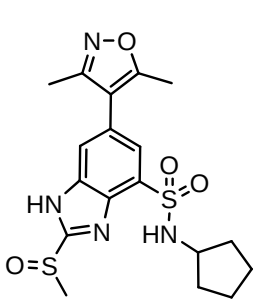
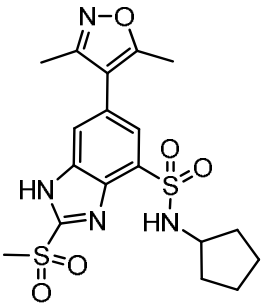




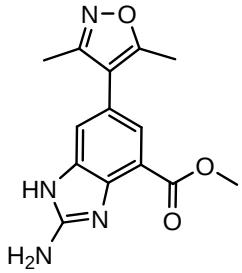
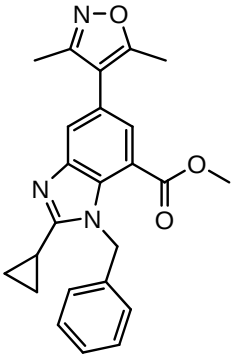
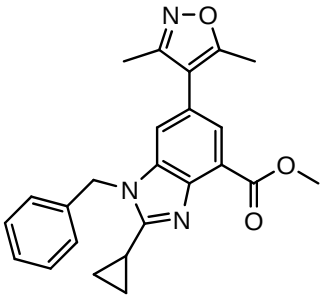
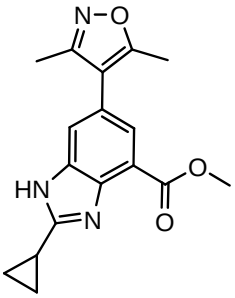
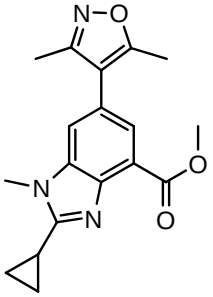
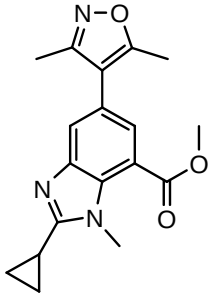


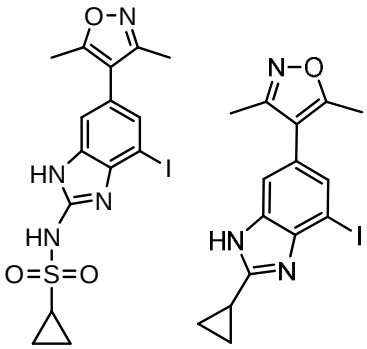




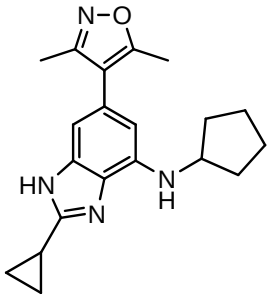

y

.

19.Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en



y



.

20.Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

21.El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición que responde a la inhibición de una proteína que contiene bromodominio.

22.El uso de la reivindicación 19, en donde la proteína que contiene bromodominio es BRD4.

23.El uso de la reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición es un tumor sólido de colon, recto, próstata, pulmones, páncreas, hígado, riñón, cuello del útero, estómago, ovarios, mamas, piel, cerebro o sistema nervioso central.

24.El uso de la reivindicación 19, en donde la enfermedad o condición es linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, o mieloma múltiple.

**CAVELIER**
**ABOGADOS**
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

10643

## REPRESENTACION

## REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**GILEAD SCIENCES, INC.**

domiciliado (s) **333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404**
en/of **Estados Unidos de América**

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also

© CAVELIER ABOGADOS

procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as interivener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this **29 de octubre de 2015**

En/in **Buenos Aires, Argentina**

Por/by **Dagmar Messerer**

Firma/Signature

WPC21703/ID.276907

© CAVELIER ABOGADOS

CAVELIER
ABOGADOS

Señor Director
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto :Solicitud de patente para **DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO**
**PCT/US2014/037344**
Solicitante : **GILEAD SCIENCES, INC.**

Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **GILEAD SCIENCES, INC.** confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,

ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

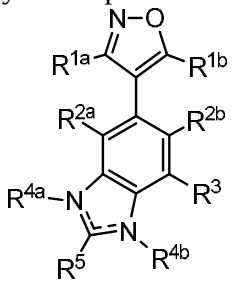
Acepto:

ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE BROMODOMINIO**

RESUMEN

Esta solicitud se relaciona con compuestos químicos que pueden actuar como inhibidores, o modular de alguna otra forma, la actividad de una proteína que contiene bromodominio, incluyendo la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4) y con composiciones y formulaciones que contienen dichos compuestos, así como métodos para usar y realizar dichos compuestos. Los compuestos incluyen compuestos de Fórmula (I)




(I)

en donde $R^{1a}$, $R^{1b}$, $R^{2a}$, $R^{2b}$, $R^3$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, y $R^5$ tienen los valores que se definen en la presente.

FIG. 4

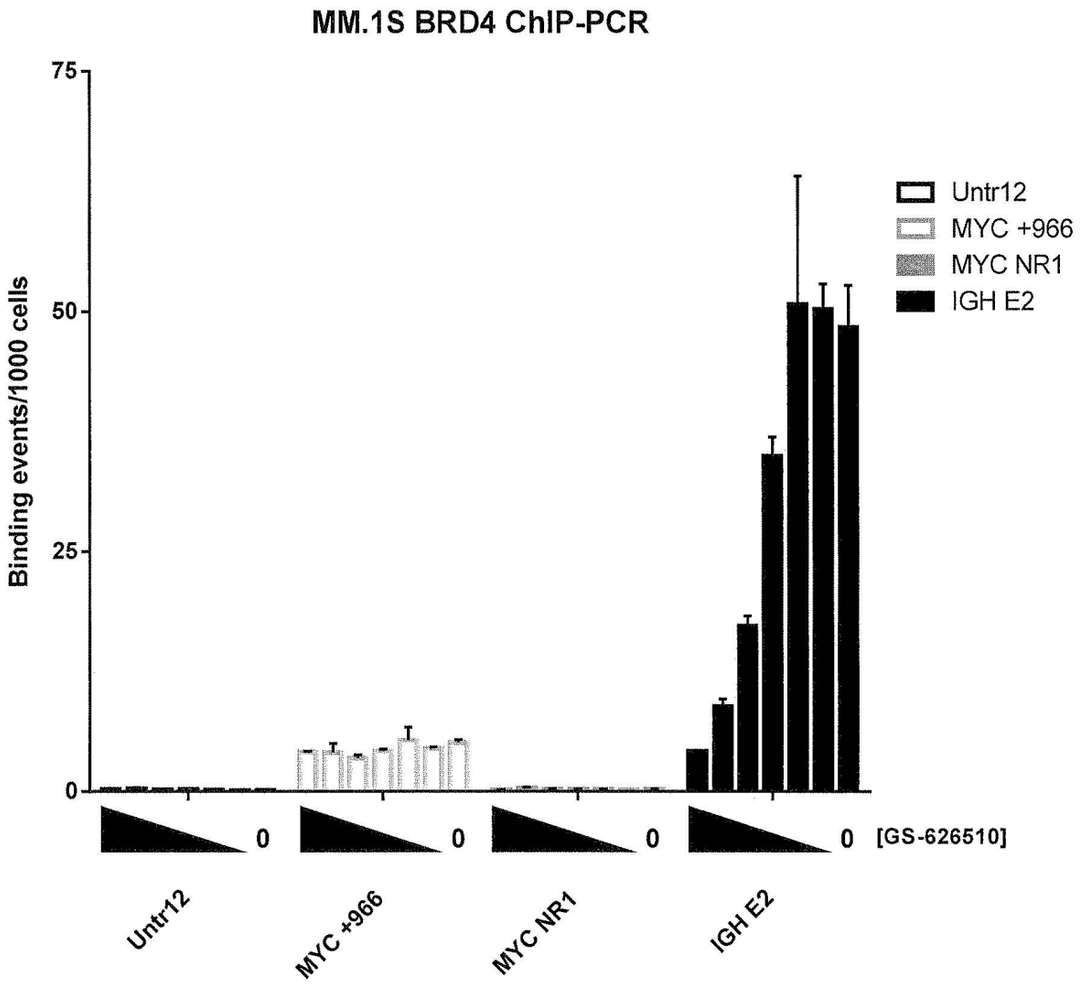

MM.1S BRD4 ChIP-PCR
Binding events/1000 cells
75
50
25
0
Untr12
MYC +966
MYC NR1
IGH E2
0
0
0
0
[GS-626510]
Untr12
MYC +966
MYC NR1
IGH E2

FIG. 3

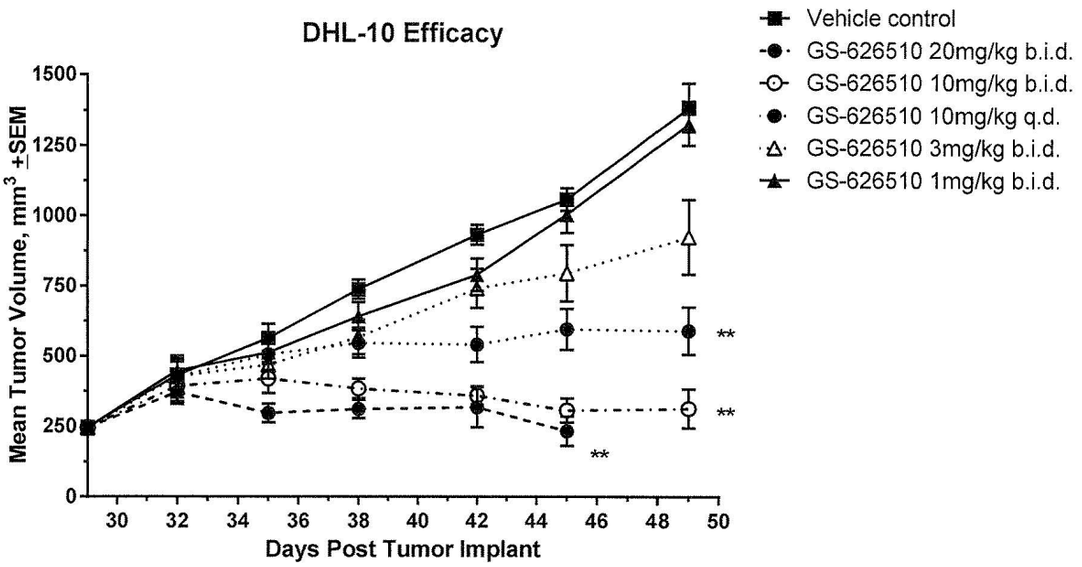

DHL-10 Efficacy
Mean Tumor Volume, mm3 ±SEM
Days Post Tumor Implant
0
250
500
750
1000
1250
1500
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
**
**
**
Vehicle control
GS-626510 20mg/kg b.i.d.
GS-626510 10mg/kg b.i.d.
GS-626510 10mg/kg q.d.
GS-626510 3mg/kg b.i.d.
GS-626510 1mg/kg b.i.d.

FIG. 2

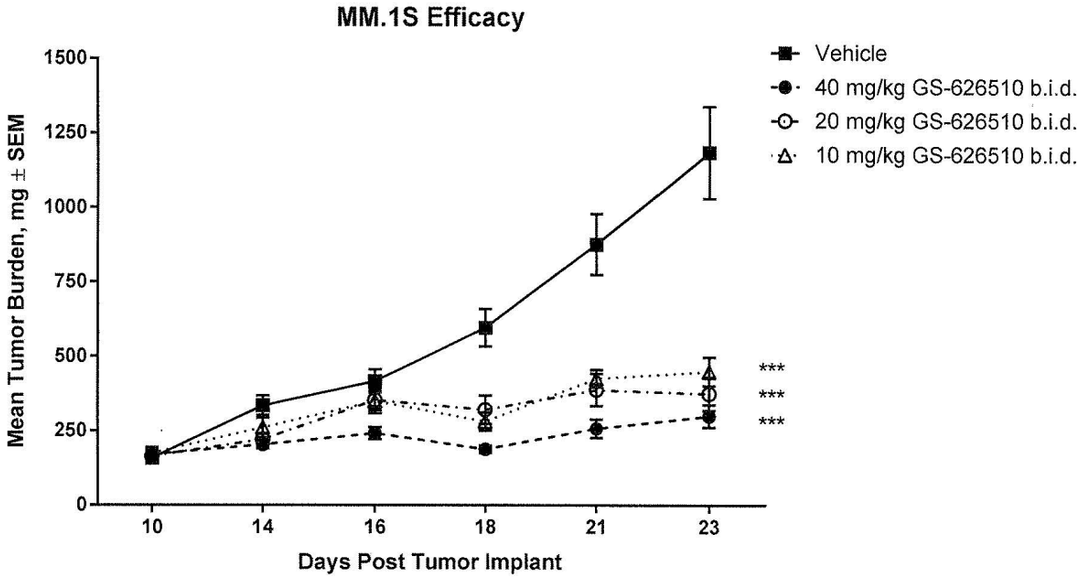
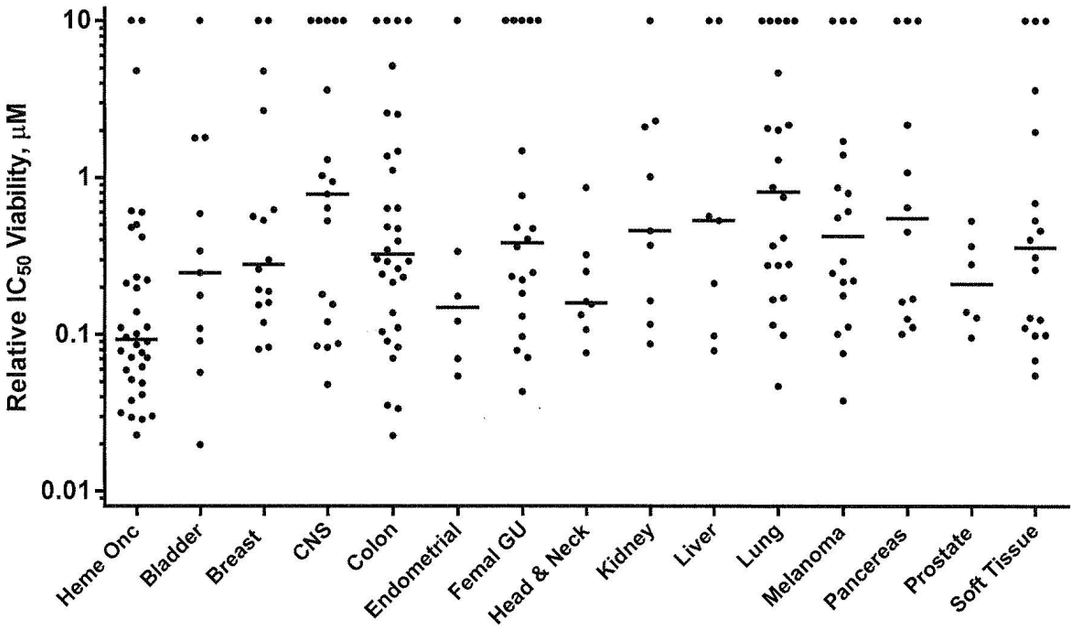

MM.1S Efficacy
Mean Tumor Burden, mg ± SEM
1500
1250
1000
750
500
250
0
10
14
16
18
21
23
Days Post Tumor Implant
Vehicle
40 mg/kg GS-626510 b.i.d.
20 mg/kg GS-626510 b.i.d.
10 mg/kg GS-626510 b.i.d.
***
***
***

FIG. 1


Relative IC50 Viability, µM
10
1
0.1
0.01
Heme Onc
Bladder
Breast
CNS
Colon
Endometrial
Femal GU
Head & Neck
Kidney
Liver
Lung
Melanoma
Pancereas
Prostate
Soft Tissue