SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-098847- -00000-0000
Fecha: 2014-05-08 15:16:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. TITULO: **INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS**

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 401/14

71. SOLICITANTE: **ORION CORPORATION**

DOMICILIO: **Espoo, Finlandia**

74. APODERADO SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ie radicación
No. 14-098847- -00000-0000
Fecha: 2014-05-08 15:16:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capitulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**	
	Solicitud Internacional No.	**PCT/FI2012/000040** **Fecha** **09 de Octubre de 2012**
	Publicación Internacional No.	**WO 2013/053983 A8** **Fecha** **18 de Abril de 2013**
3	**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)	
	INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS	
4	**CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 401/14**	
5	**SOLICITANTE (S)** ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
ORION CORPORATION			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **Orionintie 1,**
CORREO ELECTRONICO:
CIUDAD: **FI-02200 Espoo,**
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Finlandia**
PAÍS DE RESIDENCIA: **Finlandia**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.LINNANEN,	Tero	Finlandés
2.WOHLFAHRT,	Gerd	Alemán
3.NANDURI,	Srinivas	Hindú
4.UJJINAMATADA,	Ravi	Hindú
5.RAJAGOPALAN,	Srinivasan	Hindú
6.MUKHERJEE,	Subhendu	Hindú

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.Kalamestarintie 9 B 6,	FI-04300 Tuusula,	Finlandia
2. Vattuniemenkatu 14 C 35	FI-00210 Helsinki,	Finlandia
3. Plot 28, Krishna Sai Enclave HMT Colony Road Miyapur	Hyderabad 500049,	India
4. 295, 13th Main, 7th Sector HSR Layout Bangalore	Karnataka 560102,	India
5. 33, 4th Main BTM 1st Stage Venkateshwara Layout	Bangalore 560068,	India
6. 132/A/3 Thakurbari Street (Kobil Bagan) P.O. Srirampur	Hooghly 712201,	India

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
India	**IN**	**1306/KOL/2011**	**2011/10/10**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	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 resolución 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

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-046898 14-047885	Fecha 05/05/2014 07/05/2014

16	FIRMA DEL APODERADO :

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 465
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 18
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso y **Sustitución**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

V

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046898

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-098847- -00000-0000

Fecha: 2014-05-08 15:16:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0047885

Bogotá D.C., Mayo 07 de 2014 - 12:57:03

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	36046	03/04/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36114	03/04/2014		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47082	05/05/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-098847- -00000-0000

Fecha: 2014-05-08 15:16:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 5 / 8 / (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14 938 47	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD 1
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio (4) es (1, el cual contiene un total de (1) archivo en formato PDF, que fue procesado.

fanny

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-098847- -00000-0000
Fecha: 2014-05-08 15:16:02 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

:S

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO ... Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos terapéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas quinasas son una clase de proteínas (enzimas) que regulan una variedad de funciones celulares. Esto se llevó a cabo mediante la fosforilación de aminoácidos específicos sobre los sustratos proteínicos lo que da por resultado en una alteración conformacional de la proteína del sustrato. El cambio conformacional modula la actividad del sustrato o su capacidad para interactuar con otros partícipes de unión. Las tirosina quinasas son un subconjunto de proteínas quinasas que catalizan la transferencia del fosfato terminal del adenosintrifosfato (ATP) hacia los residuos de tirosina en los sustratos proteínicos. El genoma humano contiene aproximadamente 90 tirosina quinasas y 43 genes similares a tirosina quinasa, los productos de los mismos regulan la proliferación, supervivencia, diferenciación, función y movilidad celular.

Las tirosina quinasas son de dos variedades, es decir las tirosina quinasas receptoras y no receptoras. Las tirosina quinasas receptoras (por ejemplo, FGFR) son proteínas trans-membrana con un dominio extracelular de unión con ligandos y un dominio de quinasa intracelular catalítica, mientras que las tirosina quinasas no receptoras (por ejemplo, c-ABL) carecen de los dominios trans-membrana y se encuentra en el citosol, núcleo y superficie interna de la membrana celular. Los dominios de quinasa de todas las tirosina quinasas tienen una arquitectura bilobular, con un lóbulo N-terminal que une el ATP y el magnesio, un lóbulo C-terminal que contiene un asa de activación, y una abertura entre los lóbulos a los cuales se unen los sustratos polipeptídicos.

Las tirosina quinasas receptoras se activan cuando el ligando se une al dominio extracelular, dando como resultado en la oligomerización del receptor y la autofosforilación de un regulador de tirosina dentro del asa de activación del dominio de quinasa. Estos fenómenos reorientan los residuos de aminoácidos importantes, mejorando con esto la actividad catalítica de la enzima.

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) se ha reconocido como un mediador importante de muchos procesos fisiológicos, tales como la migración, proliferación,

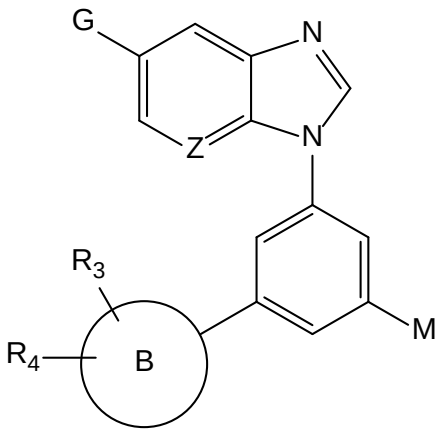
supervivencia y diferenciación celular durante el desarrollo y la angiogénesis. Actualmente existen más de 25 miembros conocidos de la familia del FGF. La familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) consiste de cuatro miembros con cada uno compuesto de un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana individual y un dominio de la proteína tirosina quinasa citoplásmica intracelular. Mediante la estimulación con el FGF, los FGFR experimentan dimerización y transfosforilación. Con la dimerización, los FGFR activan una variedad de trayectorias de señalización en la dirección 3', tal como las trayectorias MAPK y PKB/Akt (Zhou, W. et. al. *Chemistry & Biology,* 2010, 17, 285). La señalización anormal del FGFR se ha reportado en muchos tipos de tumores entre los que se incluyen mieloma múltiple, gástrico, endometrial, prostático y de mama (Squires M. et. al. *Mol. Cancer Ther.,* September 2011, 10:1542-1552). Los FGF también tienen una función en la angiogenesis tumoral y proporcionan resistencia a los inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2) (Casanovas, O. et. al., *Cancer Cell*, 2005, 8, 299). Por consiguiente, el FGF y los FGFR tienen el potencial para iniciar y/o estimular la tumorigénesis. Debido a esto, el sistema de señalización del FGF se espera que sea un blanco terapéutico atractivo, debido

principalmente a las terapias que se dirigen a los FGFR y/o la señalización del FGF pueden afectar tanto a células tumorales como también a la angiogénesis tumoral (Foote, K. M. et. al., WO 2009/019518 A1). Por consiguiente, el FGF y los FGFR tienen el potencial para iniciar y/o estimular la tumorigénesis.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) inhiben o modulan la actividad de ciertas proteínas quinasas, más específicamente las proteínas tirosina quinasas. En particular, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de las quinasa del FGFR. Los compuestos de la invención tienen actividad antiproliferativa y son particularmente útiles en el tratamiento de cáncer.

Los compuestos de la presente invención tienen una estructura representada por la fórmula (I)

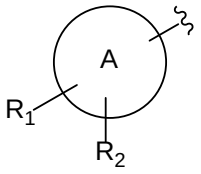


(I)

en donde

Z es CH o N;

G es ciano, $-C(O)NR_{15}R_{16}$, $-C(O)OR_{17}$, $-C(O)R_{21}$, $-C(CH_3)=NOR_{22}$ o un grupo de la fórmula:



en donde A es un anillo de fenilo o un anillo de heterocíclico de 5-12 miembros, y

R_1 es H, C_{1-7}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{3-7}cicloalquil C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, C_{1-7}alquilcarbonilo, amino, hidroxi, hidroxi C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo, fenil C_{1-7}alcoxi, - $NHC(O)-R_{21}$, $-R_{12}-C(O)-R_{13}$, $-SO_2-R_{14}$ o $-E-R_6$, y

R_2 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo u oxo;

B es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros;

R_3 es H, el halógeno, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, ciano o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_4 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo u oxo;

M es hidroxilo, C_{1-7}alquilo o $-NHR_5$;

R_5 es H, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_8$, $-C(O)-D-R_9$ o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_6 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-7}alcoxi, C_{1-7}alcoxi C_{1-7}alquilo, carboxi C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxicarbonil C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo, $-NH-R_{10}$ o $-NH-X_1-R_{11}$;

R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, hidroxi C_{1-7}alquilo, $-NR_{18}R_{19}$, $-NH-X_2-R_{20}$, fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_9 es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{11} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{12} y R_{21} son C_{1-7}alquilo;

R_{13} es C_{1-7}alcoxi, amino o hidroxi;

R_{14} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{20} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{21} es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{22} es H o C_{1-7}alquilo;

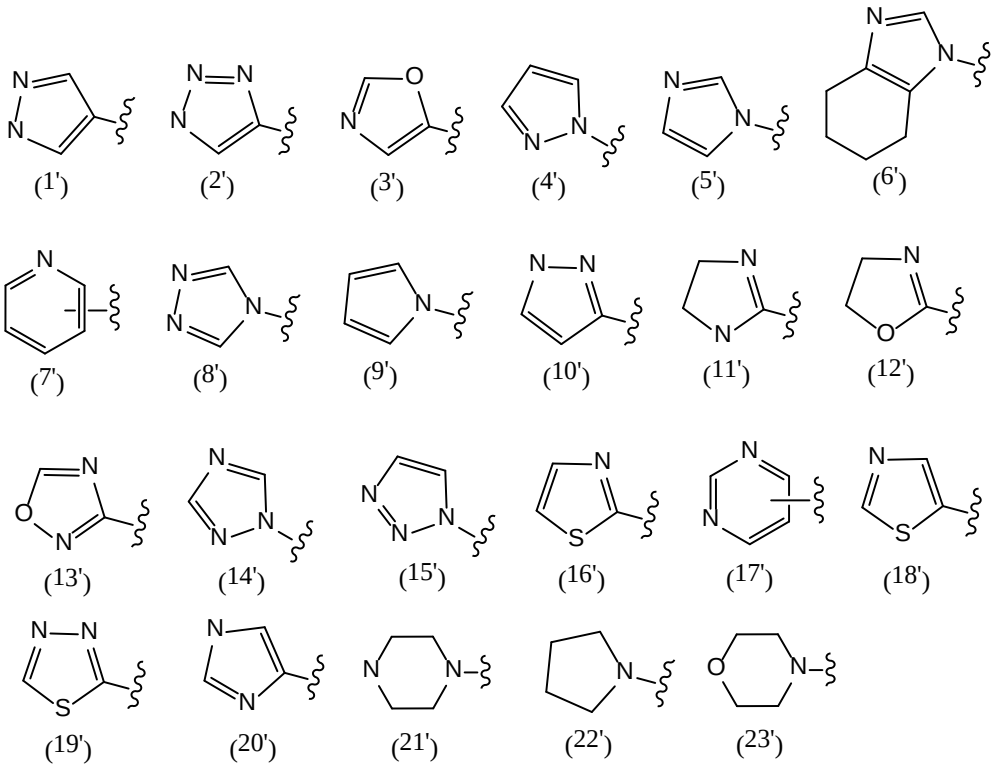
E es un enlace o un C_{1-7}alquilo;

D es un enlace o un C_{1-7}alquilo;

X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o C_{1-7}alquilo;

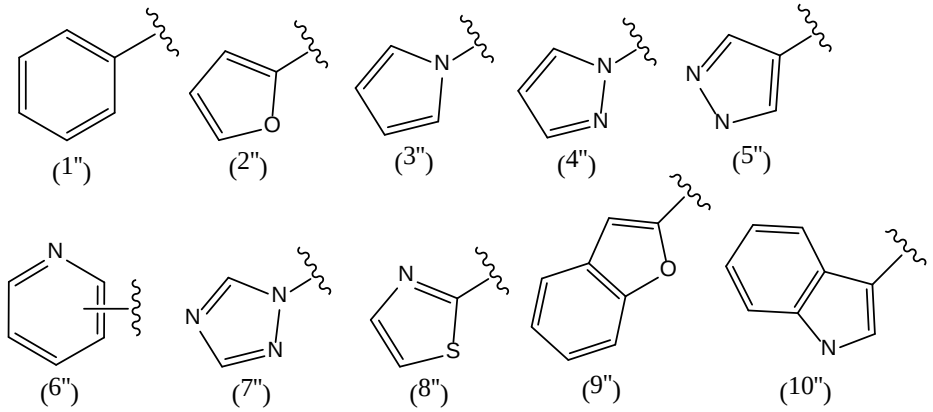
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una clase de compuestos preferidos se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo A es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:



y R_1 y R_2, como se definieron anteriormente, están unidos a los anillos A anteriores.

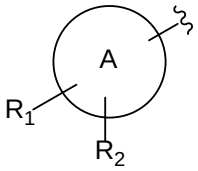
En otra clase de compuestos preferidos se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde el anillo B es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:



y R_3 y R_4, como se definieron anteriormente, están unidos a los anillos B anteriores.

En otra clase de compuestos preferidos se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde Z es CH. En otra clase de compuestos preferidos se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde Z es N.

Una subclase de las clases preferidas anteriores son los compuestos en donde G es un grupo de la fórmula:



en donde A es un anillo de la fórmula la (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (10'), (12'), (14'), (16') o (20');

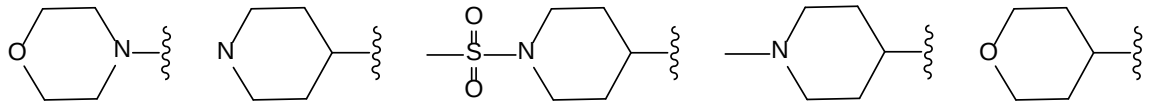
R_1 es H, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, hidroxi C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo o -E-R_6;

R_2 es H;

B es un anillo de la fórmula (1”), (2”), (3”), (4”) o (6”);

E es un enlace o C_{1-7}alquilo;

R_6 es cualquiera de los siguientes grupos:



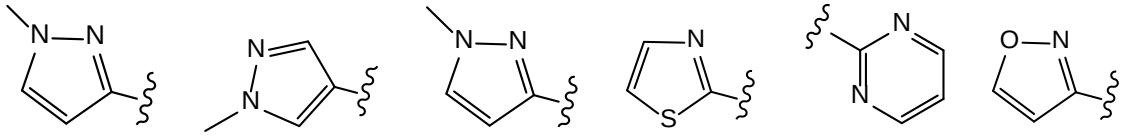
(a) (b) (c) (d) (e)

R_3 es H, el halógeno, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi;

R_4 es H o halógeno;

M es $-NHR_5$;

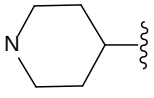
R_5 es $-C(O)R_7$, $-SO_2R_8$ o $-C(O)-D-R_9$ o cualquiera de los siguientes grupos:



(a") (b") (c") (d") (e") (f")

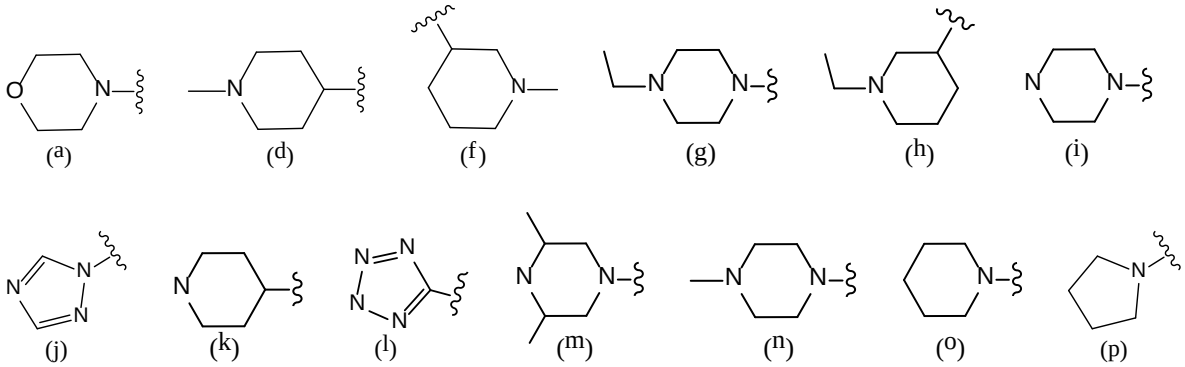
R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, $-NH-R_{10}$ o $-NH-X_1-R_{11}$;

R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, hidroxi C_{1-7}alquilo, $-NR_{18}R_{19}$, $-NH-X_2-R_{20}$, fenilo o un grupo:



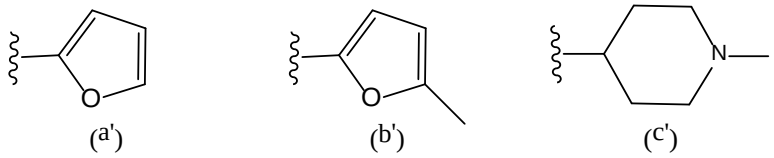
(b)

R_9 es fenilo o cualquiera de los siguientes grupos:



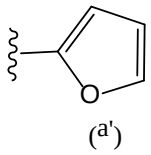
R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{11} es fenilo, 4-fluorofenilo, o cualquiera de los siguientes grupos:



R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{20} es un grupo:



X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o C_{1-7}alquilo, y

D es un enlace o C_{1-7}alquilo.

En una clase se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde M es -NHC(O)R_7, en donde R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, -NH-R_{10} o -NH-X_1-R_{11}, en donde R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo, X_1 es un enlace o C_{1-7}alquilo, y R_{11} es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por uno o dos grupos C_{1-7}alquilo.

En otra clase se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde M es -NHSO_2R_8 en donde R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, o $NR_{18}R_{19}$ en donde R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo.

En otra clase se encuentran los compuestos de la fórmula (I), en donde, M es -NHC(O)-D-R_9, en donde D es un enlace o C_{1-7}alquilo, y R_9 es un es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por uno o dos grupos C_{1-7}alquilo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para

el tratamiento de una condición en donde se desea la inhibición de la quinasa del FGFR.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de una condición, donde se desea la inhibición de la quinasa del FGFR.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizarse en el tratamiento de cáncer.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una condición, donde se desea la inhibición de la quinasa del FGFR que comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de cáncer que comprender administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

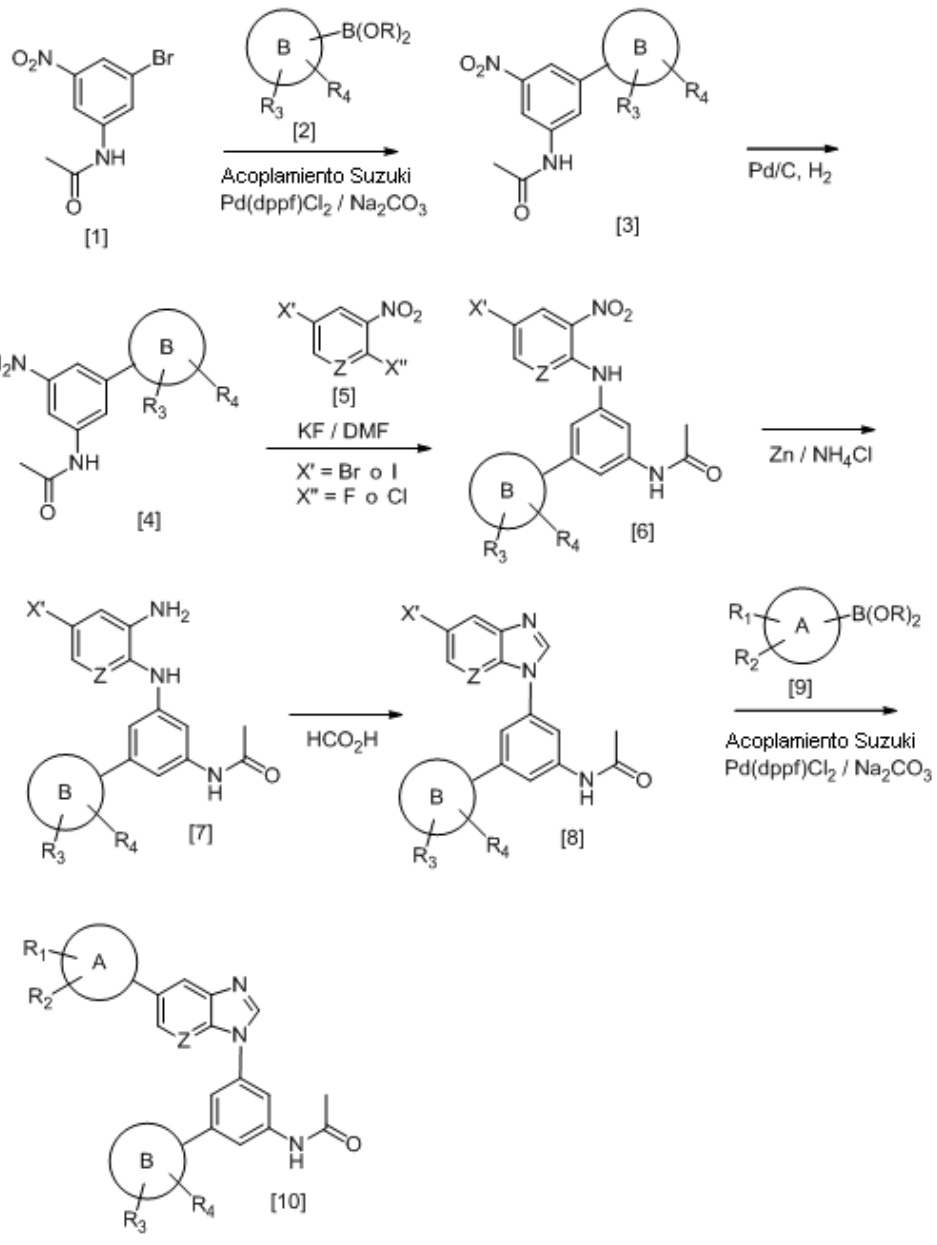
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una variedad de rutas sintéticas análogamente con los métodos conocidos en la bibliografía utilizando materiales de partida adecuados. Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, análogamente o de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción. Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) se pueden obtener al convertir los grupos funcionales de otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los siguientes Esquemas, mediante los pasos de reacción bien conocidos tales como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación, sulfonación y otros. Se debe observar que cualquiera de los grupos salientes adecuados, por ejemplo, los grupos N-protectores, tales como un grupo t-butoxicarbonilo (t-BOC) o un grupo fenilsulfonilo, se pueden utilizar en cualquier forma bien conocida durante las síntesis para mejorar la selectividad de los pasos de reacción

Los compuestos de la fórmula (I), en donde G un anillo A sustituido opcionalmente y R_5 es $-C(O)CH_3$ se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 1, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, anillo A, anillo B y Z, son como se definió anteriormente, y R es hidrógeno o alquilo. En el método del Esquema 1, la *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida [1] está

acoplada en un solvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano con un derivado de ácido borónico [2] o un éster adecuado del mismo en presencia de $Pd(dppf)Cl_2$ y carbonato de sodio acuoso a temperatura elevada. El grupo nitro del compuesto [3] obtenido se reduce, por ejemplo, con hidrógeno y catalizador de Pd/C, polvo de hierro y cloruro de calcio acuoso o zinc y cloruro de amonio acuoso, y la amina [4] resultante se reaccionar con el compuesto [5] en un solvente adecuado tal como DMF en presencia de fluoruro de potasio a temperatura elevada para obtener el compuesto [6]. En caso de que Z sea CH en el compuesto [5], X" es flúor adecuadamente, y donde Z sea N, X" es cloro adecuadamente. El grupo nitro en el compuesto [6] se reduce, por ejemplo, al utilizar zinc y cloruro de amonio acuoso o polvo de hierro y cloruro de calcio acuoso, y la amina [7] resultante se calienta con ácido fórmico para proporcionar el compuesto [8] en una reacción con cierre en el anillo. Por último, el compuesto [10] se obtiene mediante el acoplamiento Suzuki entre el compuesto [8] y un derivado de ácido borónico [9] o un éster adecuado del mismo en un solvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano en presencia de $Pd(dppf)C_{l2}$ y carbonato de sodio acuoso a temperatura elevada.

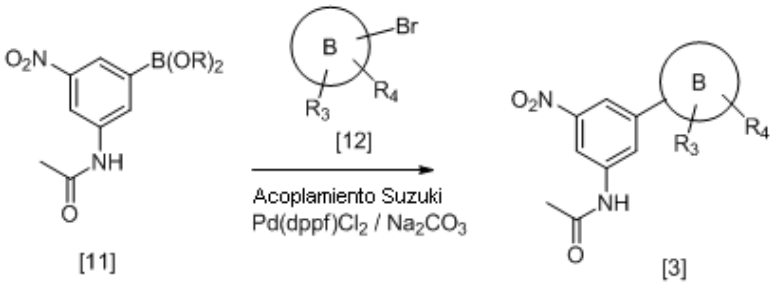
ESQUEMA 1.



Alternativamente, el compuesto de la fórmula [3] se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2, en donde R_3, R_4, el anillo B y R son como se definieron anteriormente, utilizando el derivado de ácido borónico [11] o un éster

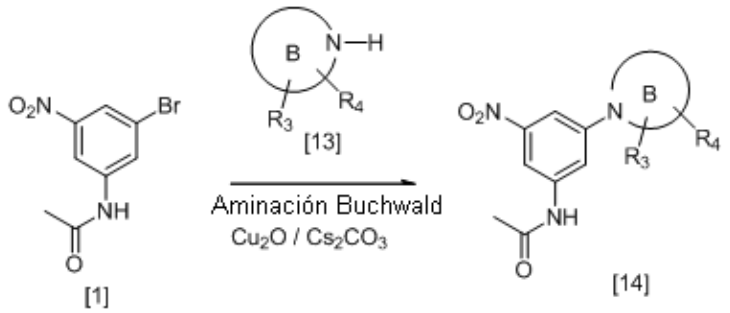
adecuado del mismo en presencia de $Pd(dppf)Cl_2$ en carbonato de sodio acuoso. El compuesto [11] se puede preparar, por ejemplo, al tratar la *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida con bis(pinacolato)diboro en presencia de $Pd(dppf)Cl_2$ y acetato de potasio.

ESQUEMA 2.



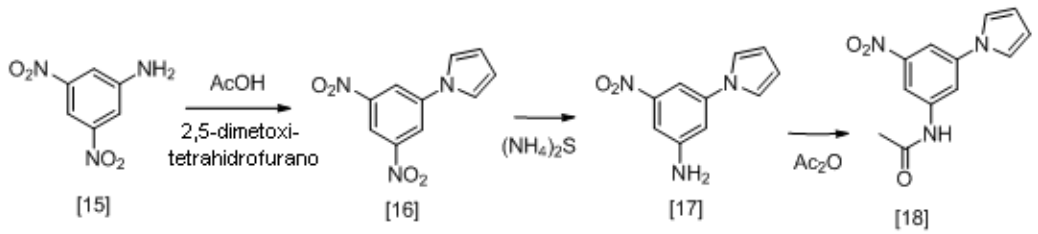
En caso de que el anillo B en el compuesto [3] sea un heterociclo enlazado a fenilo vía un heteroátomo de nitrógeno, el compuesto [3] también se puede preparar utilizando una aminación Buchwald catalizada por cobre en presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio de acuerdo con el Esquema 3, en donde R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente.

ESQUEMA 3.



En caso de que el anillo B en el compuesto [3] sea un anillo de pirrol enlazado a fenilo vía un átomo de nitrógeno, el compuesto [3] también se puede preparar a partir de 3,5-dinitroanilina [15] y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano de acuerdo con el Esquema 4. El derivado de pirrol [16] formado se reduce utilizando sulfuro de amonio para obtener el compuesto [17] que posteriormente se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto [18].

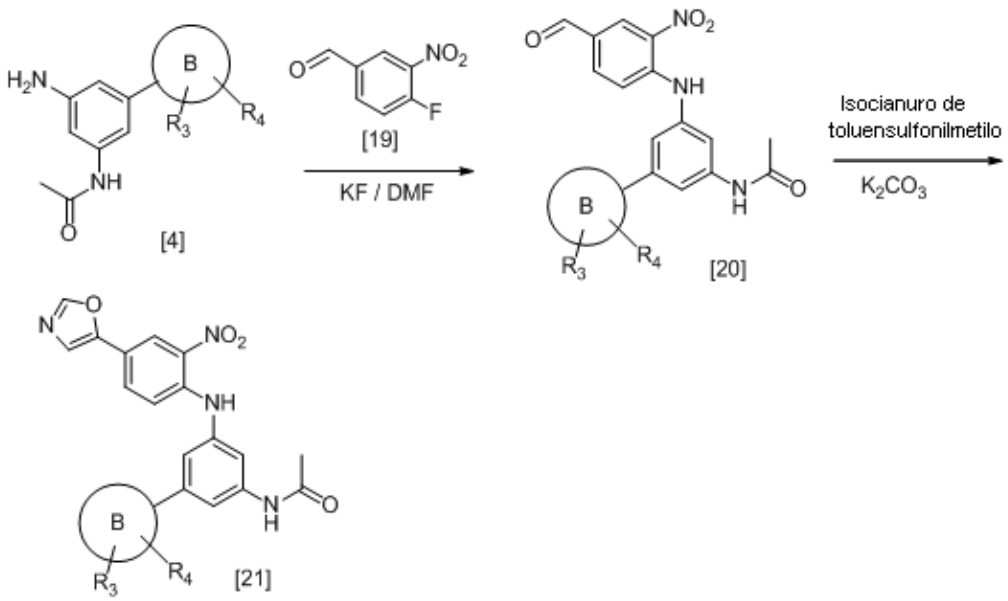
ESQUEMA 4.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] sea un anillo de oxazol-5-ilo, el compuesto [10] también se

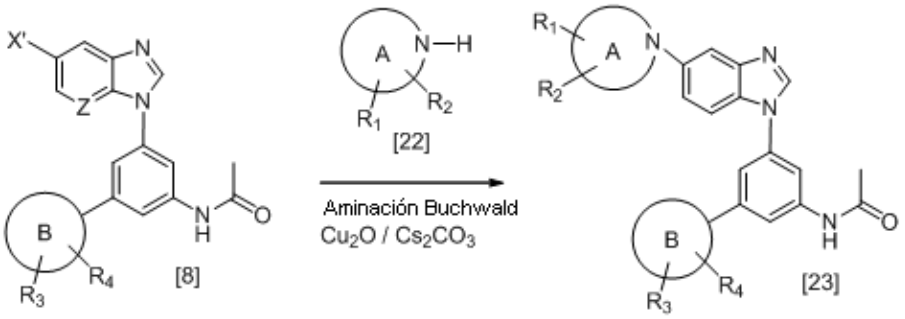
puede preparar de acuerdo con el Esquema 5, en donde el anillo B, R_3 y R_4 son como se definió anteriormente. En este método, el compuesto [4] se trata con 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído y el compuesto [20] resultante después de esto se hace reaccionar con isocianuro de toluensulfonilmetilo para proporcionar el compuesto [21] de oxazol-5-ilo en una reacción con cierre en el anillo. El grupo nitro del compuesto [21] se puede reducir adicionalmente, por ejemplo, mediante hidrogenación, para producir la amina correspondiente que luego se puede tratar con ácido fórmico de acuerdo con el Esquema 1 para proporcionar el producto final en la reacción con cierre en el anillo.

ESQUEMA 5.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] sea un heterociclo enlazado al átomo del carbono del anillo bicíclico vía un heteroátomo de nitrógeno, el compuesto [10] también se puede preparar utilizando un acoplamiento Buchwald de cuerdo con el Esquema 6, en donde X', el anillo B, R_1, R_2, R_3, y R_4 son como se definieron anteriormente.

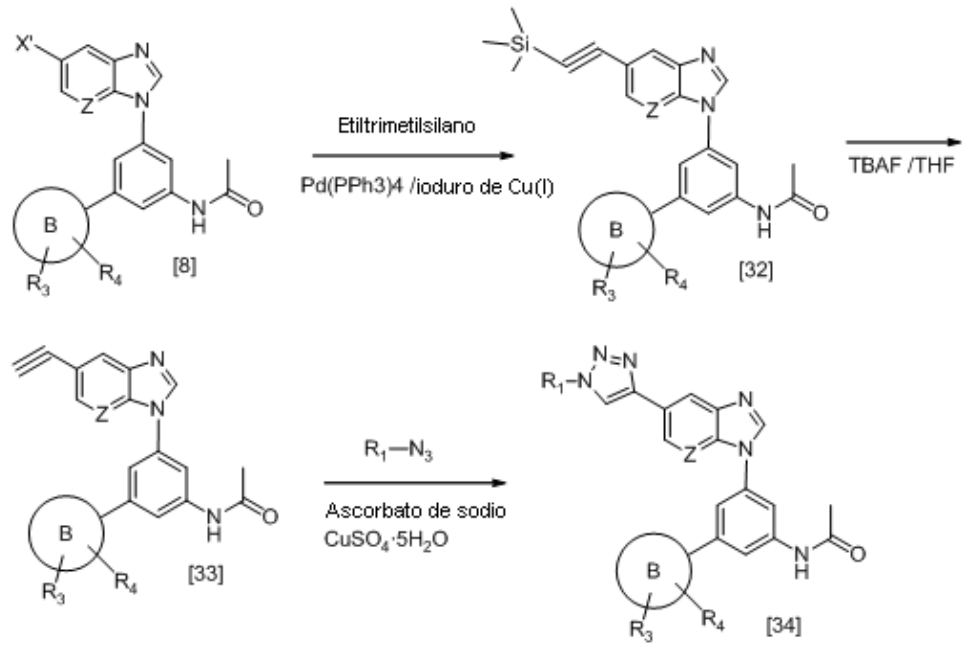
ESQUEMA 6.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] sea un anillo de 1H-1,2,3-triazol-4-ilo y R_2 sea hidrógeno, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 7, en donde X', Z, R_1, R_3, R_4 y el anillo B, son como se definieron anteriormente. El compuesto de partida [8] se trata con sililo mediante la reacción con etiniltrimetilsilano en presencia de éster de titanio(trifenilfosfin)paladio (0) ($Pd(PPh_3)_4$) y ioduro de Cu (I) para proporcionar el compuesto [32]. El tratamiento con TBAF proporciona el compuesto [33] de etinilo que se puede

hacer reaccionar con el compuesto azido R_1-N_3 en un solvente adecuado, tal como DMSO:THF:agua (1:1:1) o DMSO:DCM:agua (1:1:1) para proporcionar el compuesto [34].

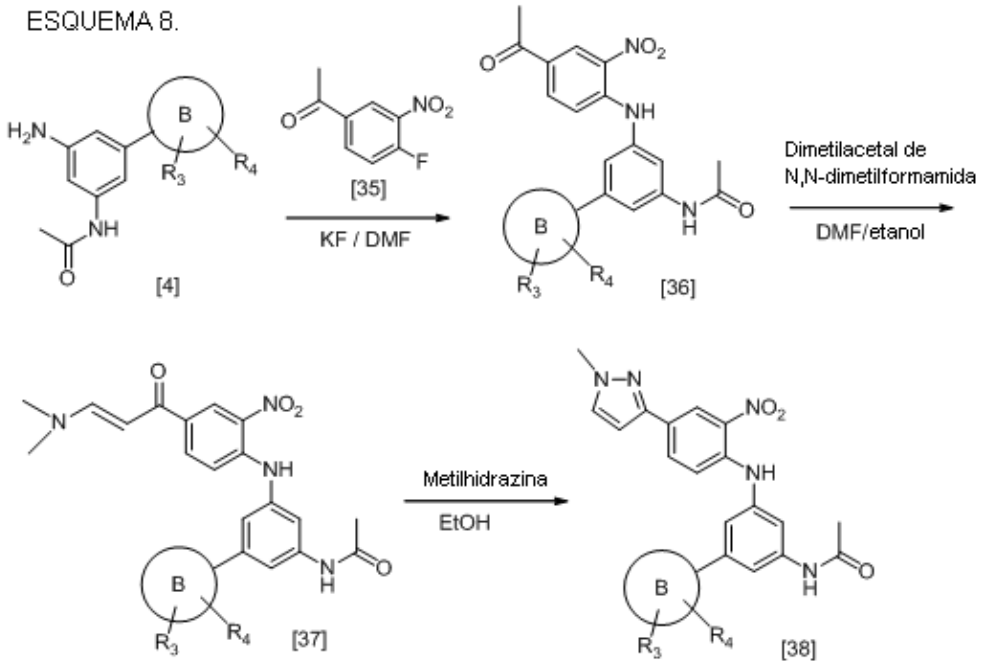
ESQUEMA 7.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] sea un anillo de 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 8, en donde R_3, R_4 y el anillo B, son como se definieron anteriormente. En este método el compuesto [4] se trata con 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona y el compuesto [36] resultante después de esto se hace reaccionar con DMF dimetilacetal para proporcionar el compuesto [37] de oxazol-5-ilo. El tratamiento posterior con metilhidrazina produce el

compuesto [38] en una reacción con cierre en el anillo. El grupo nitro del compuesto [38] se puede reducir adicionalmente, por ejemplo, mediante amonio acuoso y zinc, para producir la amina correspondiente que luego se puede tratar con ácido fórmico de acuerdo con el Esquema 1 para proporcionar el producto final en la reacción con cierre en el anillo.

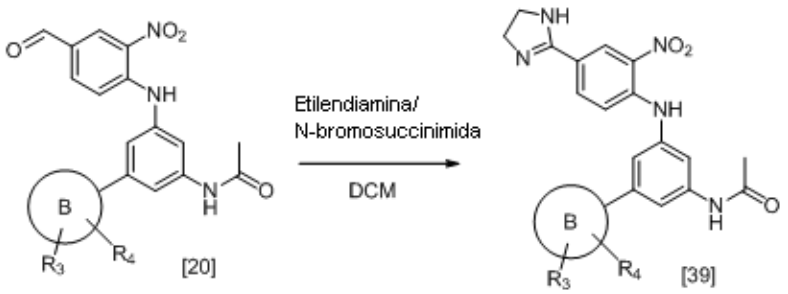
ESQUEMA 8.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] sea un anillo de 1H-imidazol-2-ilo anillo, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 9, en donde R_3, R_4 y el anillo B, son como se definieron anteriormente. En este método, el compuesto [20] del Esquema 5 se trata con etilendiamina y N-bromosuccinimida para

proporcionar el compuesto [39] en una reacción con cierre en el anillo. El grupo nitro del compuesto [39] se puede reducir adicionalmente, por ejemplo, mediante amonio acuoso y zinc, para producir la amina correspondiente que luego se puede tratar con ácido fórmico de acuerdo con el Esquema 1 para proporcionar el producto final en la reacción con cierre en el anillo.

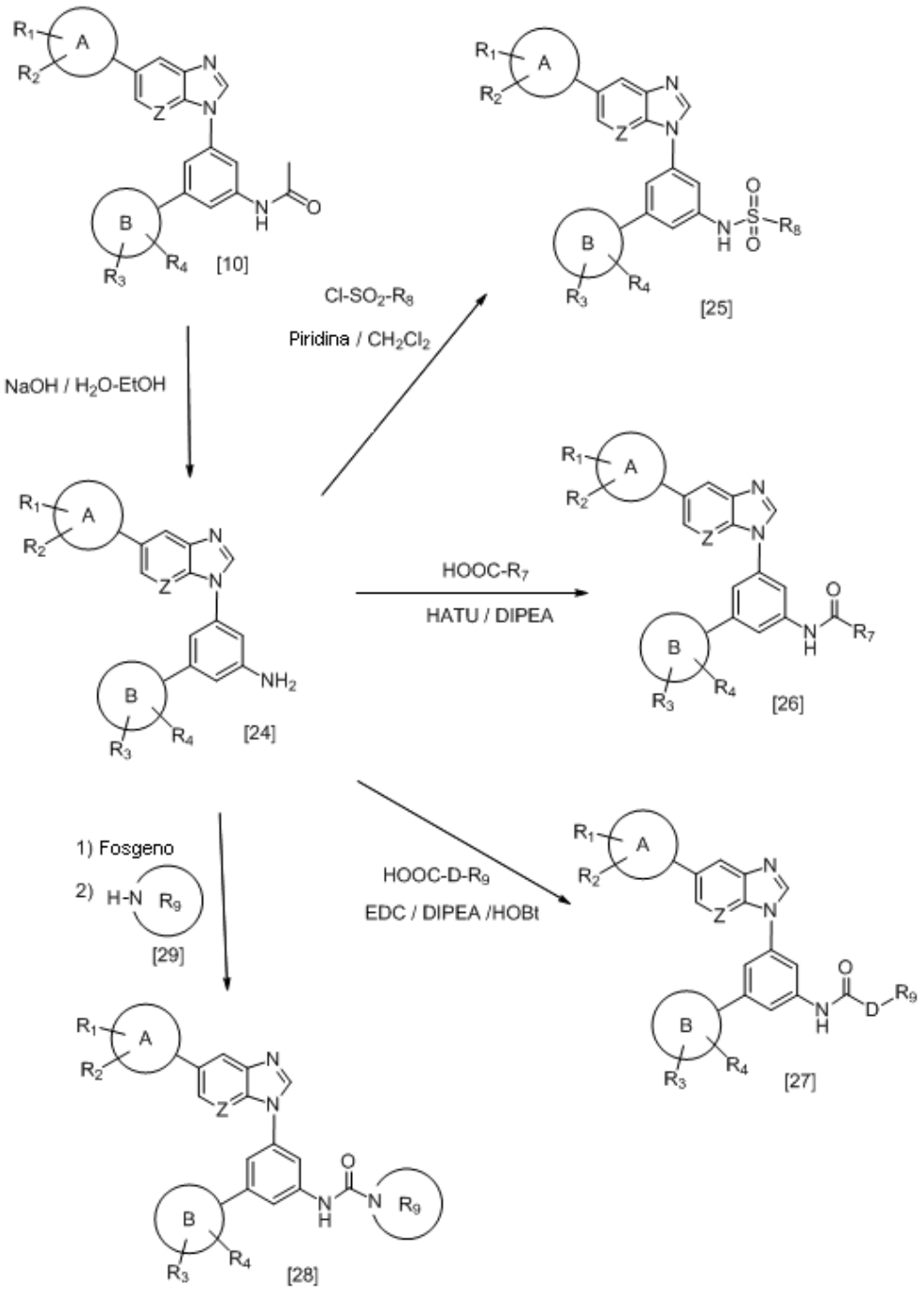
ESQUEMA 9.



Diversos compuestos de la fórmula (I), donde R_5 es distinto de $-C(O)CH_3$, se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 10, en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, Z, D, el anillo A y el anillo B son como se definieron anteriormente. El compuesto [10] de acetamida se puede convertir a su amina [24] correspondiente, por ejemplo, mediante calentamiento en etanol en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio, o un ácido tal como HCl acuoso. La amina [24] obtenida se puede utilizar como un material de partida para pasos posteriores

de reacción. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-SO_2R_8$ se pueden preparar, por ejemplo, al tratar la amina [24] con $Cl-SO_2R_8$ en el solvente adecuado tal como DCM en presencia de piridina. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-C(O)R_7$ y R_7 es C_{1-7}alquilo o C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo, se pueden preparar, por ejemplo, al hacer reaccionar la amina [24] con $HOOC-R_7$ en un solvente adecuado tal como DMF en presencia de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) y DIPEA. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-C(O)-D-R_9$ se puede preparar, por ejemplo, al hacer reaccionar la amina [24] con $HOOC-D-R_9$ en un solvente adecuado tal como DMF en presencia de EDC, HOBt y DIPEA. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-C(O)-D-R_9$, D es un enlace y R_9 es un anillo heterocíclico enlazado al átomo de carbono de carbonilo vía un heteroátomo de nitrógeno, se pueden preparar al hacer reaccionar la amina [24] con fosgeno y luego con el compuesto [29] como se muestra en el Esquema 10.

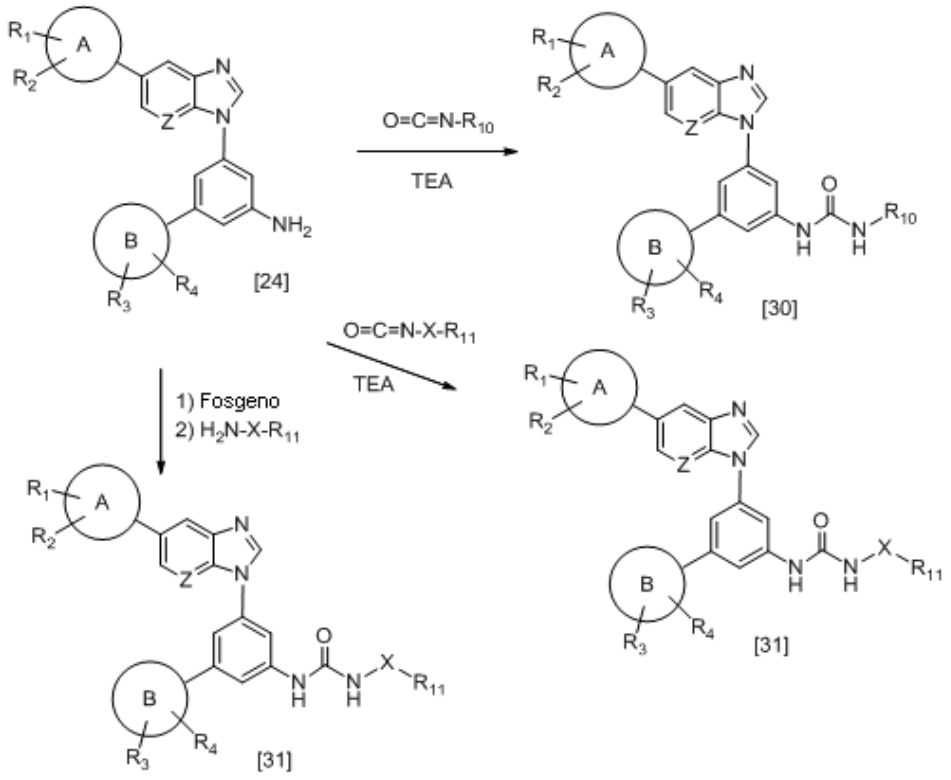
ESQUEMA 10.



Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_7 es $-NH-R_{10}$ o $-NH-X-R_{11}$, se pueden preparar, por ejemplo, de

acuerdo con el Esquema 11 al hacer reaccionar la amina [24] en un solvente adecuado tal como n-butanol con derivados de isocianato O=C=N-R_{10} u O=C=N-X-R_{11} en presencia de una base adecuada tal como trietilamina (TEA). Alternativamente, los compuestos en donde R_7 es -NH-X-R_{11} se pueden preparar al tratar la amina [24] en un solvente adecuado tal como DCM con fosgeno y luego con H_2N-X-R_{11}, véase el Esquema 11.

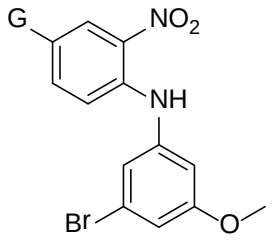
ESQUEMA 11.



Los compuestos en donde G es distinto del anillo A sustituido opcionalmente, se pueden preparar análogamente utilizando los métodos del Esquema 1, en donde X’ se

reemplaza por G. Los compuestos de la fórmula (I) en donde G es -C(O)NH_2 también se pueden preparar al calentar el compuesto [8], en donde X’ es ciano, en hidróxido de potasio acuoso.

Los compuestos en donde M es un grupo hidroxi se pueden preparar adecuadamente a partir de un compuesto de la fórmula [42] seguido por el cierre en el anillo bicíclico como en el Esquema 1 y la adición del anillo B mediante por ejemplo un acoplamiento Suzuki como en el Esquema 1. El grupo alcoxi del compuesto obtenido se puede transformar en el grupo hidroxi, por ejemplo, al calentar el compuesto alcoxi en presencia de un par de reactivos tiourea/$AlCl_3$.

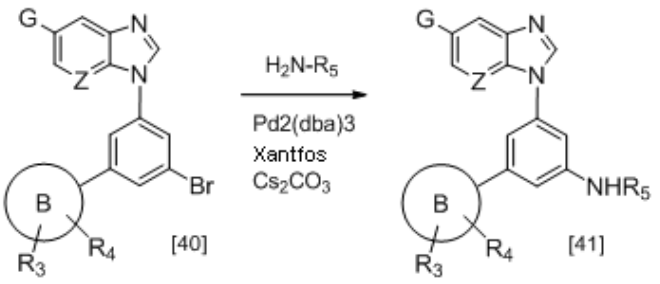


[42]

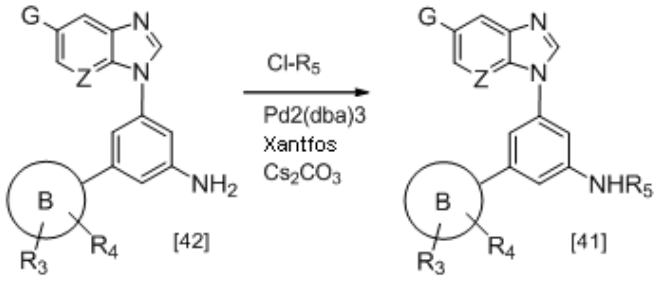
Por último, los compuestos en donde R_5 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 12 ó 13 iniciando a partir de un compuesto [40] o [42], en donde R_3, R_4, Z, el anillo B y G son como se definieron anteriormente, utilizando un acoplamiento C-N catalizado por paladio (por ejemplo,

$Pd_2(dba)_3$) en presencia de un ligando quelante metálico tal como Xantfos.

ESQUEMA 12.



ESQUEMA 13.



Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos son bien conocidas en el campo de las composiciones farmacéuticas. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres

farmacéuticamente aceptables, cuando sea adecuado, se pueden preparar mediante métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de las composiciones farmacéuticas y que conservan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, esteres metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, fosfatoésteres y carbonatoésteres, también quedan dentro del alcance de la invención.

Los términos empleados en la presente tienen los siguientes signficados:

El término “halo” o “halógeno”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. El flúor es un halógeno preferido.

El término “C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de C_{1-7}alquilo incluyen, de manera enunciativa, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo y n-hexilo. Una modalidad preferida de “C_{1-7}alquilo” es

C_{1-3}alquilo. El término "C_{1-3}alquilo" se refiere a una modalidad preferida de "C_{1-7}alquilo" que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

El término "C_{3-7}cicloalquilo", según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, de manera enunciativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "C_{3-7}cicloalquilo C_{1-7}alquilo", según se emplea en la presente se refiere a un grupo C_{3-7}cicloalquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término "C_{2-7}alquenilo", según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene 2 a 7 átomos de carbono y que contiene uno o varios dobles enlaces. Los ejemplos representativos incluyen, de manera enunciativa, etenilo, propenilo y ciclohexenilo.

El término "hidroxi", según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH. El término "el ciano", según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un

grupo -CN. El término “amino”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo $-NH_2$. El término “carboxi”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -COOH. El término “carbonilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo del carbono doble-enlazado a un átomo de un oxígeno (C=O). El término “oxo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de oxígeno enlazado a otro átomo mediante un doble enlace (=O).

El término “C_{1-7}alcoxi”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a C_{1-7}alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de C_{1-7}alcoxi incluyen, de manera enunciatival metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi.

El término “hidroxil C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo hidroxi, según se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxil C_{1-7}alquilo incluyen, de manera enunciativa, hidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-

hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxipropilo.

El término “halo C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de halo C_{1-7}alquilo incluyen, de manera enunciativa, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo y 3-bromopropilo.

El término “ciano C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente, se refiere a un grupo ciano, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de ciano C_{1-7}alquilo incluyen, de manera enunciativa, cianometilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo y 2-cianopropilo.

El término “carboxi C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carboxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término “halógeno C_{1-7}alcoxi”, según se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, agregado a la porción molecular

original a través de un grupo C_{1-7}alcoxi, como se define en la presente.

El término “fenil C_{1-7}alcoxi”, según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo fenilo agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alcoxi, como se define en la presente.

El término “C_{1-7}alquilcarbonilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término “C_{1-7}alcoxicarbonilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo C_{1-7}alcoxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término “C_{1-7}alcoxicarbonil C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo C_{1-7}alcoxicarbonilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término “aminocarbonilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino, como se define en la presente, agregado a la

porción molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término “amino C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo amino, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de amino C_{1-7}alquilo incluyen, de manera enunciativa, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2,2-diaminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo y 1-metil-1-aminoetilo.

El término “C_{1-7}alquilamino”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo amino, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de C_{1-7}alquilamino incluyen, de manera enunciatival metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino y N-etil-N-metilamino.

El término “C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo”, según se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo C_{1-7}alquilamino, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término “carboxi C_{1-7}alquilamino”, según se

emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo carboxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilamino, como se define en la presente.

El término "C_{1-7}alcoxi C_{1-7}alquilo", según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo C_{1-7}alcoxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término "C_{1-7}alcoxicarbonil C_{1-7}alquilo", según se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo C_{1-7}alcoxicarbonilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular original a través de un grupo C_{1-7}alquilo, como se define en la presente.

El término "sustituido" en el sentido en el que se utiliza en la presente junto con diversos residuos se refiere a sustituyentes de halógeno, tales como flúor, cloro, bromo, yodo, o sustituyentes C_{1-7}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, halo C_{1-7}alquilo, hidroxi, amino, C_{1-7}alcoxi, C_{1-7}acil C_{1-7}alquilamino, amino C_{1-7}alquilo, nitro, ciano, tiol o metilsulfonilo. Se prefieren los sustituyentes de halógeno, C_{1-7}alquilo, halo C_{1-7}alquilo, hidroxi, amino, C_{1-7}alcoxi y metilsulfonilo. En un grupo de sustituyentes preferidos se encuentran uno o dos sustituyentes de C_{1-7}alquilo, en particular uno o dos

sustituyentes de C_{1-3}alquilo, en particular seleccionados de sustituyentes de metilo y etilo.

Los grupos “sustituidos” pueden contener 1 hasta 3, de preferencia 1 ó 2, de los sustituyentes mencionados anteriormente.

El término “anillo heterocíclico de 5-6 miembros” según se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado o aromático con 5 ó 6 átomos en el anillo de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos del anillo heterocíclico de 5-6 miembros incluyen de manera enunciativa, anillos de pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, piperazinilo, furanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, isoxazolilo, piraziniltetrahidropiranilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo y 4,5-dihidroimidazolilo.

El término “anillo heterocíclico de 5-12 miembros” según se emplea en la presente, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 a 12 átomos en el anillo de los cuales 1-5 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos del anillo

heterocíclico de 5-12 miembros incluyen los ejemplos proporcionados anteriormente y adicionalmente, de manera enunciativa, anillos de indazolilo, pirazol[1,5-a]pirimidinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolilo y benzofuranilo.

El término “anillo carboxíclico de 5-12 miembros”, según se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 hasta 12 átomos en el anillo que consisten de átomos de carbono únicamente. Los ejemplos representativos del anillo carboxíclico de 5-12 miembros incluyen de manera enunciativa, anillos de fenilo, naftilo y ciclohexilo.

La definición de la fórmula (I) anterior incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos, incluyendo los isómeros geométricos, por ejemplo los isómeros *Z* y *E (*isómeros *cis* y *trans)*, e isómeros ópticos, por ejemplo diastereómeros y enantiómeros, y todo los profármacos ésteres, por ejemplo fosfatoésteres y carbonatoésteres, e isótopos. Además, la invención incluye en su alcance tanto isómeros individuales como cualesquiera mezcla de los mismos, por ejemplo mezclas racémicas. Los isómeros individuales se pueden obtener utilizando las formas isómericas correspondientes del material de partida o se pueden separar

después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de los isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros, de la mezcla de los mismos, se pueden utilizar los métodos de resolución convencional, por ejemplo cristalización fraccional.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente en cantidades terapéuticamente efectivas que varía usualmente entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 2000 mg al día dependiendo de la edad, peso, grupo étnico, condición del paciente, condición que será tratada, ruta de administración y el ingrediente activo utilizado. Los compuestos de la invención se pueden formular en formas de dosificación utilizando los principios conocidos en la técnica. El compuesto se puede administrar a un paciente tal como esté o en combinación con excipientes farmacéuticos adecuados en la forma de tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Los ingredientes adecuados seleccionados para la composición es una rutina para aquellos con experiencia normal en la técnica. También se pueden utilizar portadores, solventes, ingredientes formadores de gel, ingredientes formadores de dispersión, antioxidante, colores, edulcorantes, compuestos humectantes adecuados y otros ingredientes normalmente utilizados en este campo de la

tecnología. Las composiciones que contienen el compuesto activo se pueden administrar enteral o parenteralmente, la ruta oral será la vía preferida. El contenido del compuesto activo en la composición es de aproximadamente 0.5 hasta 100%, de preferencia entre aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 20% en peso de la composición total.

Los compuestos de la invención se pueden administrar al sujeto como el único ingrediente activo o en combinación con uno más de otros ingredientes activos para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo el cáncer.

La presente invención se explicará con mayor detalle mediante los siguientes experimentos y ejemplos. Los experimentos y ejemplos son sólo para fines de ilustración y no limitan el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

EXPERIMENTOS

1. La inhibición de FGFR1 y otras quinasas

Métodos

Análisis de FGFR

Los compuestos se seleccionaron en el análisis TR-FRET con la quinasa del FGFR1. Para el análisis se utilizaron 5 ng del FGFR1 [Upstate, USA]. El compuesto se incubó con la

quinasa durante 30 minutos a RT. Después de la incubación, se agregó una mezcla del sustrato [40 nM Ultra ligth poly GT (Perkin Elmer, USA) y ATP 13 µM (Sigma)]. La reacción anterior se detuvo mediante la adición de EDTA 40 mM después de 30 min. De la reacción con quinasa. El anticuerpo anti-fosfo-tirosina marcado con Eu [Perkin Elmer, USA] se agregó a 0.5 nM y se midió la emisión de fluorescencia a 615 nm/665 nm [excitación a 340 nm]. Los compuestos se seleccionaron inicialmente a concentraciones de 100 nM y 1 µM. Los compuestos con una inhibición de >50% a 100 nM de FGFR1 se tomaron para los estudios de respuesta total a la dosis. La concentración final de DMSO en el análisis fue del 1%. Para la determinación IC_{50} se realizó una dilución en serie 1/3 a partir de la solución madre de DMSO 20 mm. 2 µl se transfirieron a los pocillos de prueba que contuvieron 20 µl de la mezcla de reacción [volumen de reacción total 20 µl]. La fluorescencia se midió en Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. El IC_{50} se determinó al ajustar los datos de respuesta a la dosis a un curva sigmoide que ajusta la ecuación utilizando el software GraphPad Prism V5.

Análisis c-Met

Los compuestos se seleccionaron en el análisis TR-FRET con la quinasa c-Met. Para el análisis se utilizó 0.1 ng

de la quinasa c-Met [expresada en el interior]. El compuesto se incubó con la quinasa durante 60 min a RT. Después de la incubación, se agregó la mezcla del sustrato [40 nM Ultra light poly GT (Perkin Elmer, USA) y ATP 10 µM (Sigma)]. La reacción anterior se detuvo mediante la adición de EDTA 40 mm después de 30 min de la reacción con quinasa. Se agregó el anticuerpo antifósfotirosina marcado con Eu [Perkin Elmer, USA] a 0.5 nM y se midió la emisión de fluorescencia a 615 nm/665 nm [excitación a 340 nm]. Los compuestos se seleccionaron inicialmente a concentraciones de 100 nM y 1 µM. Los compuestos con una inhibición >50% a 100 NM de c-Met se tomaron para los estudios de respuesta total a la dosis. La concentración final de DMSO en el análisis fue del 1%. Para la determinación IC_{50}, se realizó una dilución en serie de 1/3 a partir de la solución madre de DMSO 20 mM. 2 µl se transfirieron a los pocillos de prueba que contuvieron 20 µl de la mezcla de reacción [volumen total de la reacción 20 µl]. La fluorescencia se midió en Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3. El IC_{50} se determinó al ajustar los datos de respuesta a la dosis a una curva sigmoide que ajustó la ecuación utilizando el software GraphPad Prisma V5.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan la actividad y

selectividad enzimática de los compuestos seleccionados de la invención sobre diferentes quinasas. Se encontró que los compuestos de la invención serán inhibidores potentes y selectivos de la quinasa del FGFR.

TABLA 1. Inhibición del FGFR1 y la quinasa c-Met

Compuesto	Inhibición (%) del FGFR1 a 1000 nM	IC_{50} de la inhibición del FGFR1 (nM)	Inhibición (%) de la c-Met a 1000 nM
Ejemplo 5	95	12	7
Ejemplo 22	99	3.8	5
Ejemplo 25	93	34	12
Ejemplo 26	93	21	2
Ejemplo 30	94	16	1
Ejemplo 38	88	33	0
Ejemplo 47	99	7	10
Ejemplo 49	98	3.4	9
Ejemplo 69	87	22	-2
Ejemplo 70	99	10	0
Ejemplo 72	98	32	11
Ejemplo 82	96	16	15
Ejemplo 83	95	37	5
Ejemplo 112	97	1.8	0
Ejemplo 119	94	83	23
Ejemplo 123	94	61	0
Ejemplo 127	91	62	10
Ejemplo 131	99	1.3	15
Ejemplo 133	97	14	0
Ejemplo 134	92	98	0
Ejemplo 142	91	48	0
Ejemplo 152	79	7.3	0
Ejemplo 155	89	62	1

Ejemplo 158	95	22	12
Ejemplo 169	89	94	el nd
Ejemplo 170	92	59	el nd
Ejemplo 178	86	14.9	el nd
Ejemplo 190	96	4.3	el nd
Ejemplo 204	98	20	el nd
Ejemplo 217	91	10,4	el nd
Ejemplo 241	97	2,9	el nd
Ejemplo 244	98	14	el nd
Ejemplo 280	80	90	el nd
Ejemplo 281	96	9	el nd
Ejemplo 220	97	3,4	el nd
Ejemplo 289	94	32	el nd
Ejemplo 294	99	9,3	el nd
Ejemplo 319	97	18	el nd
Ejemplo 322	92	65,8	el nd
Ejemplo 259	92	45	el nd

nd = no determinado

La preparación de los compuestos de la invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

El datos LCMS se han registrado en el modo +ve a menos que se mencione de otra manera.

Ejemplo intermediario 1.

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

a) 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-*N,N*-dimetiletanamina

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) en DMF se agregaron K_2CO_3 (11.75 g, 85.03 mmol, 2.5 eq.) y 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina HCl (7.35 g, 51 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 1% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (6.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.15 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 218.09; Masa observada: 219.8 $[M+H]^+$ (RT: 0.439 min).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) del compuesto del Ejemplo intermediario 1(a) (10 g, 45.85 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregaron 4,4,4’,4’,5,5,5’,5’-

octametil-2,2’-bi(1,3,2-dioxaborolano) (17.47 g, 68.78 mmol, 1.5 eq.), Pd(dppf)Cl_2 (1.87 g, 2.29 mmol, 0.05 eq.) y acetato de potasio (11.23 g, 114.6 mmol, 2.5 eq.). La mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 12 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una almohadilla de celite. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto (7.0 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 265.16; Masa observada: 266.2 $[M+H]^+$ (RT: 0.09 min).

Ejemplo intermediario 2.

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

El compuesto se sintetizó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ESI): Masa calculada: 307.2; Masa observada: 308.1 $[M+H]^+$ (RT: 0.11 min).

Ejemplo intermediario 3.

1-Fluoro-4-iodo-2-nitrobenceno

A una solución de 1-fluoro-2-nitrobenceno (5 g, 35.43 mmol) en ácido tríflico (15.6 ml, 177.15 mmol, 5 eq.) a 0^oC se agregó *N*-iodosuccinimide (9.57 g, 42.5 mmol, 1.2 eq.) en porciones y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla

se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con dietiléter (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, tiosulfato de sodio acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 5% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 66% (6.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (dd, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H).

Ejemplo intermediario 4.

4-Fluoro-3-nitrobenzaldehído

Se agregó gota a gota una mezcla de nitración (ácido sulfúrico 40 ml + ácido nítrico 5.5 ml) a 4-fluorobenzaldehído (10 g, 80.57 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 5°C durante 20 min y a RT durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavó repetidamente con agua para proporcionar un solido blanco. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 77% (10.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 10.04 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.5 (t, 1H).

Ejemplo intermediario 5.

4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

a) 4-Hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de piperidin-4-ol (3.5 g, 34.6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se agregaron Boc_2O (11.3 g, 51.9 mmol, 1.5 eq) y Et_3N (7.2 ml, 51.9 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a RT durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 1(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (7.0 g).

b) 4-(Metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del Ejemplo intermediario 5(a) (7 g, 34.7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (10 ml, 69.4 mmol, 2 eq.) y cloruro de metansulfonilo (2.7 ml, 34.7 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 3 h y se inactivó y extrajo como en el ejemplo anterior. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (6.7 g).

c) 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución enfriada del compuesto del Ejemplo

intermediario 5(b) (6.7 g, 23.9 mmol) en DMF (50 ml) se agregó NaH (2.8 g, 119 mmol, 5 eq.) y 4-bromo-1H-pirazol (2.8 g, 19.1 mmol, 0.8 eq.) y se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (8.0 g).

d) 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución (burbujeo de N_2) del compuesto del Ejemplo intermediario 5(c) (8 g, 24.2 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (7.36 g, 29 mmol, 1.2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (2 g, 2.42 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (8 g, 82.4 mmol, 3.4 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 10% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 59% (5.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 377.29; Masa observada: 378.3 $[(M+H]^+$ (RT: 1.83 min).

Ejemplo intermediario 6.

4-Azido-2-metilbutan-2-ol

a) 4-Bromo-2-metilbutan-2-ol

A una solución enfriada de 3-bromopropanoato de etilo (0.5 g, 2.8 mmol) en dietiléter (50 ml) a 0°C se agregó bromuro de metilmagnesio (0.98 g, 8.3 mmol, 3 eq.) gota a gota sobre 5 min y la mezcla se dejó agitar hasta que la TLC mostró ausencia completa del material de partida. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (0.4 g).

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

A una mezcla de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (0.4 g, 2.4 mmol) y trietilamina (1 ml, 7 mmol, 3 eq.) en CH_2Cl_2 (15 ml) se agregó azida de sodio (0.47 g, 7 mmol, 3 eq.) en H_2O (5 ml) y la mezcla se dejó agitar durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 65% (0.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.39 (br s, 1H), 3.40-3.32 (m, 2H), 1.15 (t, 2H), 1.23-1.04 (m, 6H).

Ejemplo intermediario 7.

Azidociclopentano

A una solución de iodociclopentano (0.5 g, 2.55 mmol) en DMF (2 ml) se agregó azida de sodio acuoso (0.33 g, 5.1 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 10 min, y luego se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se extrajo con dietiléter (3 × 50 ml) y la capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 64% (0.18 g) que se utilizó directamente para el siguiente paso. FTIR (puro): ν 3448, 2471, 2100, 1671, 1498, 1438, 1383, 1256, 1094, 865 cm^{-1}.

Ejemplo intermediario 8.

(Azidometil)ciclobutano

A una solución de (bromometil)ciclobutano (0.5 g, 3.35 mmol) en DMF (2 ml) se agregó azida de sodio acuoso (0.43 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 10 min, seguida por agitación a 80°C durante la noche. La mezcla se extrajo como en el ejemplo anterior. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 54% (0.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.66-3.53 (m, 2H), 2.66-2.21 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 4H).

Ejemplo intermediario 9.

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

a) 4-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (0.1 g, 0.68 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron K_2CO_3 (0.19 g, 1.36 mmol, 2 eq.) y (bromometil)ciclopropano (92 mg, 0.68 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (0.15 g).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) del compuesto del Ejemplo intermediario 9(a) (0.15 g, 0.75 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron 4,4,4’,4’,5,5,5’,5’-octametil-2,2’-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.23 g, 0.9 mmol, 1.2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.15 mmol, 0.2 eq.) y acetato de potasio (0.25 g, 2.55 mmol, 3.4 eq.), utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel

de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 81% (0.15 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 248.13; Masa observada: 249.2 $[(M+H]^+$ (rt: 1.58 min).

Ejemplo intermediario 10.

Ácido 2-morfolinacético

a) 2-Morfolinacetato de etilo

A una solución de 2-cloroacetato de etilo (0.5 g, 5.74 mmol) en DMF (70 ml) a 10°C se agregaron K_2CO_3 (1.98 g, 14.34 mmol, 2.5 eq.) y 1-metilpiperazina (1.05 g, 8.6 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 74% (0.74 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 173.2, Masa observada: 174.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

b) Ácido 2-morfolinacético

Una solución de 2-morfolinacetato de etilo (1.8 g, 11.44 mmol) en HCl 8 N (5 ml) se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en un

rendimiento del 64% (0.9 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 145.16; Masa observada: 146.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo intermediario 11.

4-Azido-1-metilpiperidina

a) Metansulfonato de 1-metilpiperidin-4-ilo

1-Metilpiperidin-4-ol (4 g, 34.7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0°C seguido por la adición de Et_3N (10 ml, 69.4 mmol, 2 eq.) y cloruro de metansulfonilo (2.7 ml, 34.7 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 3 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (6.7 g).

b) 4-Azido-1-metilpiperidina

A una solución del compuesto del Ejemplo intermediario 11(a) (2.1 g, 10.9 mmol) en DMF (30 ml) se agregó azida de sodio (1 g, 16.32 mmol, 1.5 eq.) La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla luego se inactivó con agua y se extrajo con dietiléter (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto (1.3 g). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.49-3.37 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.18-2.09

(m, 2H) 1.93-1.85 (m, 2H) 1.72-1.60 (m, 2H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 140.1: Masa observada: 141.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.13 min).

Ejemplo intermediario 12.

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

a) 4-Bromo-1-isopropil-1H-pirazol

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) en DMF (70 ml) se agregaron K_2CO_3 (11.83 g, 85.6 mmol, 2.5 eq.) y 2-bromopropano (6.3 g, 51.36 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 20% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (5.8 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 1.38 (d, 6H).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) del compuesto del Ejemplo intermediario 12(a) 4-bromo-1-

isopropil-1H-pirazol (1.5 g, 7.9 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3 g, 11.84 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.64 g, 0.79 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (1.93 g, 19.74 mmol, 2.5 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 67% (1.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 236.12; Masa observada: 237.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.41 min).

Ejemplo intermediario 13.

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

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

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5 g, 34 mmol) en DMF se agregaron K_2CO_3 (11.75 g, 85.03 mmol, 2.5 eq.) y iodoetano (8 g, 51 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 84% (5 g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1.37 (t, 3H); LC-MS

(ESI): Masa calculada: 175.03; Masa observada: 177.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.56 min).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) de 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (2 g, 11.42 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.35 g, 17.14 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.93 g, 1.14 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (2.79 g, 28.55 mmol, 2.5 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 88% (2.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 222.09; Masa observada: 223.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.83 min).

Ejemplo intermediario 14.

2-Cloro-5-iodo-3-nitropiridina

a) 5-Iodo-3-nitropiridin-2-amina

A una solución de 3-nitropiridin-2-amina (1.2 g, 8.63 mmol) en ácido acético (5 ml), agua (1 ml) y ácido sulfúrico (0.2 ml) se agregó ácido periódico (0.4 g, 1.72 mmol, 0.2 eq.) y la mezcla se agitó a 90°C durante 15 min. Se agregó en porciones iodo (0.87 g, 3.45 mmol, 0.4 eq.) y la

mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, tiosulfato de sodio acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 57% (1.3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, 1H), 8.54 (d, 1H) 8.04 (br s, 2H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 265.01: Masa observada: 265.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.36 min).

b) 2-Cloro-5-iodo-3-nitropiridina

A una solución de 5-iodo-3-nitropiridin-2-amina (1.3 g, 4.9 mmol) en HCl concentrado a 0°C se agregó nitrito de sodio (6.73 g, 97.13 mmol, 20 eq.) paso a paso seguido por la adición de cloruro de cobre (I) (0.5 g, 4.9 mmol, 1 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla luego se vació a una mezcla de hidróxido de amonio y agua (1:1) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, tiosulfato de sodio acuoso, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 43% (0.6 g).

Ejemplo intermediario 15.

Ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético

a) 2-(4-Metilpiperazin-1-il)acetato de etilo

A una solución de 1-metilpiperazina (1 g, 8.771 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (265 m g, 21.927 mmol, 2.5 eq) y 2-bromoacetato de etilo (167 mg, 13.15 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 76.4%. (1.3 g).

b) Ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético

La solución de 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetato de metilo (1.3 g, 6.50 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h y se concentró en una bomba al vacío. La mezcla se inactivó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 54.5% (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 158.0; Masa observada: 159.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.102 min).

Ejemplo intermediario 16.

N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida

A una solución de bromoetanol (1 g, 8.06 mmol) en DCM se agregó isocianato de clorosulfonilo (1.13 g, 8.06 mmol) en DCM y esta solución se agregó durante 2 min, gota a gota, a ciclopropilamina (0.552 g, 0.009 mmol) y trietilamina (1 ml, 0.007 mmol) en DCM y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de HCl 0.2 M y se extrajo con DCM (3 ×150 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 48% (0.8 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15-8.14 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.35 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 4H).

Ejemplo intermediario 17.

N-(1H-pirazol-4-il)acetamida

Se agregó gota a gota anhídrido acético (0.7 ml, 8.433 mmol.) a 0°C a 1H-pirazol-4-amina (0.7 g, 8.433 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a RT y se inactivó mediante la adición de hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en

un rendimiento del 54%. (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 125.0; Masa observada 126.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.115 min).

Ejemplo intermediario 18.

Ácido 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acético

a) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de etilo

A una solución de 1H-1,2,4-triazol (2 g, 29.9 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (12.3 g, 88.9 mmol, 3 eq.) y 2-bromoacetato de etilo (4.8 g, 29.9 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 65% (3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 155.0; Masa observada: 156.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.113 min).

b) Ácido 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acético

La solución del compuesto del Ejemplo intermediario 18(a) (3 g, 19.35 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h y se concentró en una bomba al vacío. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 62% (1.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 127.0; Masa observada: 128.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.24 min).

Ejemplo intermediario 19.

a) 2-(pirrolidin-1-il)acetato de etilo

A una solución de pirrolidina (1.2 g, 16.3 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (5.63 g, 40.7 mmol, 2.5 eq.) y 2-bromoacetato de etilo (1.73 g, 24.4 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 157.2; Masa observada 158.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.2 min).

b) Ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético

La solución de 2-(pirrolidin-1-il)acetato de etilo (2 g, 12.7 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 91% (1.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 129.1; Masa observada 130.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo intermediario 20.

Ácido 2-morfolinacético

a) 2-Morfolinacetato de etilo

A una solución de morfolina (1.4 g, 16.3 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (5.63 g, 40.7 mmol, 2.5 eq.) y 2-bromoacetato de etilo (4.07 g, 24.4 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 71.4% (2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 173.2; Masa observada: 174.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

b) Ácido 2-morfolinacético

La solución de etilo 2-morfolinacetato (1 g, 57.8 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 96.3% (0.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 145.16; Masa observada: 146.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo intermediario 21.

Ácido 2-(piperidin-1-il)acético

a) 2-(Piperidin-1-il)acetato de etilo

A una solución de piperidina (3.4 g, 40.7 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (14 g, 101.0 mmol, 2.5 eq.) y 2-cloroacetato de etilo (4.83 ml, 48.9 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 72% (5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 171.1; Masa observada 172.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.1 min).

b) Ácido 2-(piperidin-1-il)acético

La solución de 2-(piperidin-1-il)acetato de etilo (1 g, 5.84 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (0.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 143.1; Masa observada 144.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo intermediario 22.

Ácido 2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)acético

a) 2-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il) acetato de etilo

A una solución de 2,6-dimetilpiperazina (500 mg, 4.378 mmol, 1.0 eq) en THF se agregaron K_2CO_3 (1.2 g, 8.75 mmol, 2.2 eq.) y 2-bromoacetato de etilo (731 mg, 4.378 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a RT durante 4 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 34% (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 200.0; Masa observada: 201.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.102 min).

b) Ácido 2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)acético

La solución del compuesto del Ejemplo intermediario 22(a) (300 mg, 1.5 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 96% (250 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 172.0; Masa observada: 173.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.094 min).

Ejemplo intermediario 23.

Ácido 2-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético

a) 4-(2-Etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (2.9 g, 10.7 mmol, 1.0 eq) en THF se agregaron carbonato de potasio (2.96 g, 21.0 mmol, 2 eq) y 2-bromoacetato de etilo (1.58 g, 10.7 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 51% (1.5 g).

b) Ácido 2-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético

A una solución del compuesto del Ejemplo intermediario 23(a) (1.5 g, 5.51 mmol) en metanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (0.8 g, 22.0 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró y se extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 76% (1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 244.29; Masa observada: 145.1 $[M\text{-}Boc+H]^+$ (rt: 0.102 min).

Ejemplo intermediario 24.

a) 2-(4-Etilpiperazin-1-il)acetato de etilo

A una solución de 1-etilpiperazina (1 g, 8.771 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (3 g, 21.927 mmol, 2.5 eq.) y 2-bromoacetato de etilo (2.19 g, 13.156 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 76.4% (1.3 g).

b) Ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético

La solución de 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetato de etilo (1.3 g, 6.50 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró en una bomba al vacío, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 54.5% (0.6 g).

Ejemplo intermediario 25.

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

a) 4-Bromo-1-isopropil-1H-pirazol

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (5 g, 34.24 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (11.83 g, 85.60 mmol,

2.5 eq.) y 2-bromopropano (6.31 g, 51.36 mmol, 1.5 eq.) La mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 76.9% (5.0 g).

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

A una solución (burbujeo de N_2) de 4-bromo-1-isopropil-1H-pirazol (1.5 g, 7.894 mmol) en 1,4 dioxano (15 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.0 g, 11.84 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.644 g, 0.784 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (1.93 g, 19.73 mmol, 2.5 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 15% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 66.6% (1.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 236.17; Masa observada: 237.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.4 min).

Ejemplo intermediario 26.

Ácido 2-(piperidin-1-il)acético

a) 2-(Piperidin-1-il)acetato de etilo

A una solución de piperidina (1.5 g, 17.61 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (6.08 g, 44.02 mmol, 2.5 eq.) y 2-cloroacetato de etilo (3.23 g, 26.42 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 12 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (2.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 171.1; Masa observada 172.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.1-0.2 min).

b) Ácido 2-(piperidin-1-il)acético

La solución de *2*-(piperidin-1-il)acetato de etilo (2.4 g, 14.0 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró en una bomba al vacío y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (1.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 143.1; Masa observada 144.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo intermediario 27.

Ácido 2-Morfolinacético

a) 2-Morfolinacetato de etilo

A una solución de morfolina (0.5 g, 5.739 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (1.98 g, 14.34 mmol, 2.5 eq.) y 2-cloroacetato de etilo (1.05 g, 8.60 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 73.9% (0.735g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 173.21; Masa observada 174.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.1-0.4 min).

b) Ácido 2-morfolinacético

La solución de 2-morfolinacetato etilo (0.73 g, 4.24 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró en una bomba al vacío y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (0.37 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 145.1; Masa observada 146.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.28 min).

Ejemplo intermediario 28.

2-(Pirrolidin-1-il) ácido acético

a) 2-(pirrolidin-1-il)acetato de etilo

A una solución de pirrolidina (0.9 g, 12.65 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (4.37 g, 31.62 mmol, 2.5 eq.) y 2-cloroacetato de etilo (2.32 g, 18.98 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 94.7% (1.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 157.2; Masa observada 158.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.2-0.3 min).

b) Ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético

La solución de 2-(pirrolidin-1-il)acetato de etilo (1.8 g, 11.95 mmol, 1.0 eq) en HCl 8 N se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se concentró en una bomba al vacío y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 15(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 54% (1.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 129.1; Masa observada 130.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo intermediario 29.

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

a) 4-Bromo-2-metilbutan-2-ol

A una solución de 3-bromopropanoato de metilo (5.0 g, 29.94 mmol, y 1.0 eq) en THF seco se agregó bromuro de metilmagnesio a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano). Rendimiento del 48.9% (2.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 167.0; Masa observada 167.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.8-1.0 min).

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

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (1 g, 6.84 mmol, 1.0 eq) en DMF se agregaron K_2CO_3 (2.3 g, 17.1 mmol, 2.5 eq.) y 4-bromo-2-metilbutan-2-ol (1.7 g, 10.27 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (0.9 g). LC-MS (ESI): Masa calculada 233.0; Masa observada 235.0. $[M+H]^+$ (rt: 0.64 min).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) del compuesto del Ejemplo intermediario 29(b) (0.5 g, 2.16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.824 g, 3.24 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1766 g, 0.216 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (0.529 g, 5.40 mmol, 2.5 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 15% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 49.6% (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 280.1; Masa observada: 281.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.8 min).

Ejemplo intermediario 30.

3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

a) 3-(Metilsulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (1.0 g, 5.34 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 ml) se agregaron TEA (1.08 g ,10.68 mmol, 2.0 eq) y DMAP (65 mg,

0.53 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 15 min. Luego se agregó cloruro de metansulfonilo (0.730 g 6.41 mmol 1.2 eq) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 71.4% (1.0 g).

b) 3-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (0.65 g, 4.42 mmol) en DMF se agregaron hidruro de sodio a 0°C (0.159 g, 6.6 mmol, 1.5 eq.) y el compuesto del Ejemplo intermediario 30(a) (1.1 g, 4.42 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 1% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 61.5% (0.85 g).

c) 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) del

compuesto del Ejemplo intermediario 30(b) (0.850 g, 2.68 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron 4,4,4',4',-5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.819 g, 3.22 mmol, 1.2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.218 g, 0.268 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (0.788 g, 8.04 mmol, 3.0 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 84.5% (0.82 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 363.2; Masa observada: 364.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.73 min).

Ejemplo intermediario 31.

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

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2 g, 9.095 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.27 g, 10.91 mmol, 1.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (2.89 g, 27.27 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 15 min. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.638 g, 0.909 mmol, 0.1 eq.) se agregó secuencialmente y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 15 min y luego se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(c). El solvente se extrajo por destilación para

proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40-50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 79% (1.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32-8.26 (m, 2H), 8.0-7.97 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H).

Ejemplo intermediario 32.

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

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

A una solución de 4-iodo-1H-pirazol (5 g, 25.78 mmol, 1.0 eq.) en DMF (25 ml) se agregaron K_2CO_3 (8.908 g, 64.45 mmol, 2.5 eq.) y bromociclopentano (4.96 g, 33.51 mmol, 1.3 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 89.5%. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 262; Masa observada: 263 $[M+H]^+$ (rt: 1.57 min).

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

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) de 1-ciclopentil-4-iodo-1H-pirazol (6.0 g, 22.90 mmol) en DMSO (60 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.312 g, 34.35 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.529 g, 0.45 mmol, 0.02 eq.) y acetato de potasio (4.494 g, 45.80 mmol, 2.0 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo intermediario 1(b). El solvente se extrajo por destilación que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 15% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 48% (2.89 g). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 12H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 262; Masa observada: 262.92 $[M+H]^+$ (rt: 1.54 min).

Ejemplo intermediario 33.

(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo

A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.33 g, 1.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Boc_2O (0.33 g, 1.5 mmol, 1 eq.) y Et_3N (0.62 ml, 4.5 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a

RT durante 1 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo intermediario 5(a). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (0.48 g).

Ejemplo 1.

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

a) 1-Bromo-3,5-dinitrobenceno

A una solución de 1,3-dinitrobenceno (25 g, 0.149 mol) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (31.75 g, 0.111 mol, 0.75 eq) en porciones durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó durante 12 a RT y se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavó repetidamente con agua para obtener un solido blanco. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 87% (32 g).

b) 3-Bromo-5-nitroanilina

A una solución de 1-bromo-3,5-dinitrobenceno (20 g, 80.97 mmol) en ácido acético (120 ml) a 90°C se agregó polvo de hierro (11.3 g, 202.4 mmol, 2.5 eq) en porciones lentamente durante un periodo de 30 min (advertencia: reacción bastante exotérmica). Después de completar la

adición, la mezcla se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua fría para obtener un sólido color naranja. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (14 g). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3): δ 10.55 (br s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

c) *N*-(3-Bromo-5-nitrofenil)acetamida

Se agregó gota a gota anhídrido acético (14 ml) a 0°C a 3-bromo-5-nitroanilina (14 g, 64.5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a RT y luego se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua fría para obtener un sólido blanquecino. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (13 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.54 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H).

d) *N*-(2',4'-difluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (1 g, 3.86 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.727 g, 4.63 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron

secuencialmente $Pd(dppf)Cl_2$ (0.627 g, 0.769 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.22 g, 11.5 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y luego se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (0.9 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 8.7-8.69 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.8-7.67 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

e) *N*-(5-amino-2′,4′-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución de *N*-(2′,4′-difluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida (4 g, 13.7 mmol) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (15 ml) se agregó 10% Pd/C (400 mg, 0.1 eq.) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 89% (3.2g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.77 (br s, 1H), 7.46-

7.42 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.2-7.15 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 8.86 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H), 2.02 (s, 3H).

f) *N*-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(5-amino-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida (3.0 g, 11.44 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2.52 g, 11.44 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.663 g, 11.44 mmol, 1.0 eq.) en DMF se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (2.4 g).

g) *N*-(5-(2-amino-4-bromofenilamino)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución de *N*-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida (3.2 g, 6.92 mmol) en THF (30 ml) se agregó una solución de cloruro de amonio (3.7 g, 69.22 mmol, 10 eq.) en agua (15 ml) y zinc (4.53 g, 69.22 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 6 h y se

filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento del 87% (2.6 g).

h) *N*-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1(g) (2.6 g, 6.01 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (1.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 3 H), 7.27 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(h) (1.5 g, 3.39 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.847 g, 4.07 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.553g, 0.678 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.08 g, 10.18 mmol, 3.0 eq.) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 67% (1.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.2 (1H, s), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.8-7.68 (m, 2 H), 7.6-7.45 (m, 4 H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.2 min).

Ejemplo 2.

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

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

A una solución de *N*-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida del Ejemplo 1 (1.0 g, 2.26 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (800 mg, 20 mmol,

8.9 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento del 66% (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 401.41; Masa observada: 402.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.198 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (50 mg, 0.125 mmol) en DCM se agregó piridina (20 mg, 0.249 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2 H), 7.57 (t, 3 H), 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.34

min).

Ejemplo 3.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.57 (br s, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.29 (cuarteto, 2H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.53; Masa observada: 494.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.41 min).

Ejemplo 4.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 5 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.55; Masa observada: 508.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 min).

Ejemplo 5.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.6 (s, 2H), 7.5-7.46 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.02-1.0 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 505.54; Masa observada: 506.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.517 min).

Ejemplo 6.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)ciclopentansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 3 H), 7.6-7.59 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.59; Masa observada: 534.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.57 min).

Ejemplo 7.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4 H), 7.57-7.55 (m, 2 H), 7.5 (br s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4 H), 7.26-7.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 541.57; Masa observada: 542.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.642 min).

Ejemplo 8.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(h) (7 g, 15.83 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó *N,N*-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina del Ejemplo intermediario 1 (6.3 g, 23.74 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (1.83 g, 1.583 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (5.03 g, 47.5 mmol, 3.0 eq.)

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 19% (1.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ; 10.45 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 500.54; Masa observada: 501.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.277 min).

Ejemplo 9.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

a) 5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 8 (1.5 g, 3.0 mmol) en etanol (30 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (1.5 g, 37.5 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 58% (0.8 g).

b) *N*-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 9(a) (200 mg, 0.436 mmol) en DCM se agregó piridina (69 mg, 0.872 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (75 mg, 0.654 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.7 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.5-7.44 (m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.12 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 536.6; Masa observada: 537.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo 10.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 8 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9. ^{1}H NMR

(300MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 9.2- 9.4 (br s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.6 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.3 (cuarteto, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 550.62; Masa observada: 551.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.365 min).

Ejemplo 11.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 8 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9-7.95 (d, 2H), 7.55-7.7 (m, 5H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.05-7.1 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.4 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 564.65; Masa observada:565.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.507 min).

Ejemplo 12.

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

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 8 utilizando el compuesto del

Ejemplo intermediario 2. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.6 (t, 2H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.58; Masa observada: 543.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.24 min).

Ejemplo 13.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 12 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.55-7.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 578.63; Masa observada: 579.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.383 min).

Ejemplo 14.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 12 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.0-3.92 (m, 4H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.5-3.41 (m, 4H), 3.29 (cuarteto, 2H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 592.66; Masa observada: 593.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.419 min).

Ejemplo 15.

N-(2',4'-Difluoro-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 12 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 2H), 7.1-7.15 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.67 (t, 4H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.52 (t, 4H), 1.4 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 606.69; Masa observada: 607.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.62 min).

Ejemplo 16.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 12 utilizando los procedimientos del Ejemplo 9 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 4.24 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.42 (t, 4H), 0.91-0.88 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 604.67; Masa observada: 605.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.68 min).

Ejemplo 17.

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

a) *N*-(2',4'-Difluoro-5-(4-iodo-2-nitrofenilamino)bifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (4.6 g, 17.54 mmol), 1-fluoro-4-iodo-2-nitrobenceno del Ejemplo intermediario 3 (4.683 g, 17.54 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (1.22 g, 21.05 mmol, 1.2 eq.) en DMF se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 76% (6.8

g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.66-7.54 (m, 3 H), 7.39 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H).

b) *N*-(5-(2-Amino-4-iodofenilamino)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 17(a) (3.0 g, 5.89 mmol) en THF (30 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (1.26 g, 23.56 mmol, 4 eq.) en agua (5 ml) y zinc (1.54 g, 23.56 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 0.5 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 77% (2.18 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.85 (br s, 1H), 7.44 (cuarteto, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.53 (br s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 2.0 (s, 3H).

c) N-(2',4'-Difluoro-5-(5-iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(b) (2.18 g, 4.55 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de

acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 47% (1.05 g).

d) N-(2',4'-Difluoro-5-(5-((trimetilsilil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 17(c) (0.7 g, 1.43 mmol) en DMF-Et_3N (1:1; 20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 15 min. Se agregaron secuencialmente $Pd(PPh_3)_4$ (0.165g, 0.143 mmol, 0.1 eq.), ioduro de cobre (I) (0.027 g, 0.143 mmol, 0.1 eq.) y etiniltrimetilsilano (0.4 ml, 2.86 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 60% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (0.45 g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.78-7.7 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

e) N-(5-(5-Etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 17(d) (0.41g, 0.9 mmol) en THF a 0°C se agregó TBAF (1M en THF; 0.28 ml, 1.07 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó durante 0.5 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de sílice y se destiló para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (0.31 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.2 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

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

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e) (115 mg, 0.297 mmol), azida de sodio (19 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), ioduro de metilo (42 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), ascorbato de sodio (59 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (37 mg, 0.149 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, THF y agua (1:1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (20

mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.95 (m, 4H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 444.44; Masa observada: 445.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.039 min).

Ejemplo 18.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 17 (300 mg, 0.675 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (338 mg, 8.44 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 44% (0.12 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 402.4; Masa observada: 403.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.03 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 18(a) (90

mg, 0.224 mmol) en DCM se agregó piridina (35 mg, 0.447 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (26 mg, 0.224 mmol, 1.0 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se eliminó y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (14 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.8-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.49; Masa observada: 481.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.357min).

Ejemplo 19.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 17 utilizando los procedimientos del Ejemplo 18. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.9-7.87 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.56; Masa observada: 543.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

Ejemplo 20.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e) (115 mg, 0.297 mmol), 2-azido-N,N-dimetiletanamina (34 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.), ascorbato de sodio (59 mg, 0.297 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (37 mg, 0.149 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, THF y agua (1:1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (40 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.82 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.78 (br s, 6H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 501.53; Masa observada: 502.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.259 min).

Ejemplo 21.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 17(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 20. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.09 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 4H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 543.57; Masa observada: 544.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.277 min).

Ejemplo 22.

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

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (4.3 g, 16.4 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído del Ejemplo intermediario 4 (2.46 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.95 g, 16.4 mmol, 1.0 eq.) en DMF se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (3.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.22 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.93-7.9 (m, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.43-7.2

(m, 5H), 2.07 (s, 3H).

b) N-(2',4'-Difluoro-5-(2-nitro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)bifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 22(a) (2.0 g, 4.86 mmol) en metanol se agregó carbonato de potasio (0.74 g, 5.35 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó durante 10 min a RT. Se agregó isocianuro de toluensulfonilmetilo (1.044 g, 5.35 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 h. el metanol se extrajo por destilación y se agregó agua al producto crudo. La mezcla se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 64% (1.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.17 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

c) N-(5-(2-Amino-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 22(b) (1 g, 2.22 mmol) en metanol (35 ml) y acetato de etilo (15 ml) se agregó 10% Pd/C (200 mg, 0.2 eq.) y el recipiente de

reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 86% (0.8 g).

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

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 22(c) (1.5 g, 3.57 mmol) y ácido fórmico (6 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 52% (0.8 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.73 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 430.41; Masa observada: 431.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 23.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 22 (800 mg, 1.86 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (640 mg, 16 mmol, 8.6 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 69% (0.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 388.37; Masa observada: 389.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.517 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 23(a) (100 mg, 0.258 mmol) en DCM se agregó piridina (40 mg, 0.515 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (35 mg, 0.309 mmol, 1.2 eq.). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un

rendimiento del 10% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.8-7.76 (m, 4 H), 7.6-7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 3.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 466.46; Masa observada: 467 $[M+H]^+$ (rt: 1.553 min).

Ejemplo 24.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 22 utilizando los procedimientos del Ejemplo 23. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.8-7.73 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.29 (cuarteto, 2H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.49; Masa observada: 481.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.517 min).

Ejemplo 25.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 22 utilizando los procedimientos del Ejemplo 23. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.5-7.43

(m, 2H), 7.3-7.25 (m, 1 H), 3.49-3.47 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 495.41; Masa observada: 496.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 min).

Ejemplo 26.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 22 utilizando los procedimientos del Ejemplo 23. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.9 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 528.53; Masa observada: 529.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.641 min).

Ejemplo 27.

N-(5-(5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.15 (br s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada:

457.47; Masa observada: 458 $[M+H]^+$ (rt: 0.75 min).

Ejemplo 28.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(h) (5 g, 11.31 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron pirazol (5 g, 73.49 mmol, 6.5 eq.), óxido de cobre (I) (4.86 g, 33.92 mmol, 3.0 eq.) y carbonato de cesio (14.73 g, 45.22 mmol, 4.0 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina neutra, 1% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 49% (2.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 6.6 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.42; Masa observada: 430.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 29.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

a) 5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluorobifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 28 (2.4 g, 5.59 mmol) en etanol (40 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (2.4 g, 60 mmol, 10.7 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 69% (1.5 g).

b) N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (250 mg, 0.645 mmol) en DCM se agregó piridina (102 mg, 1.29 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (100 mg, 0.877 mmol, 1.4 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (100 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.44 (m,

2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 465.48; Masa observada: 466.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.606 min).

Ejemplo 30.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 28 utilizando los procedimientos del Ejemplo 29. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3-10.4 (Br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.9-7.95 (dd, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.1 (q, 2H), 1.2-1.3 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.641 min).

Ejemplo 31.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 28 utilizando los procedimientos del Ejemplo 29. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.5-7.48 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.5-3.46 (m, 1H), 1.31 (d, 6H);

LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.53; Masa observada: 494.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.61 min).

Ejemplo 32.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 28 utilizando los procedimientos del Ejemplo 29 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 491.51; Masa observada:492.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.659 min).

Ejemplo 33.

1-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (250 mg, 0.645 mmol) en n-butanol se agregó TEA (200 mg, 1.98 mmol, 3.05 eq.) seguida por 2-(isocianatometil)furano (160 mg, 1.3 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó

mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 18% (60 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.64-7.6 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 6.41-6.4 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 4.32 (d, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 510.49; Masa observada: 511.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 min).

Ejemplo 34.

N-(5-(5-(1H-Imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 28. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ; 10.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.42; Masa observada: 430.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo 35.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 28. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.18-7.1 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 483.51; Masa observada: 484.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 36.

N-(5-(5-(1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 17(c) (60 mg, 0.123 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (35 mg, 0.135 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg, 0.025 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (39 mg, 0.369 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 25% (15 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H),

7.51 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H); 7.27 (dt, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 5H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 497.54; Masa observada: 498.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 min).

Ejemplo 37.

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

a) 4-(4-(1-(5-Acetamido-2',4'-difluorobifenil-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 17(c) (150 mg, 0.306 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-(4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo del Ejemplo intermediario 5 (173 mg, 0.460 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg, 0.0613 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (97 mg, 0.92 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se obtuvo en un rendimiento del 64% (120 mg).

b) N-(2’,4’-Difluoro-5-(5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 37(a) (120 mg, 0.2 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) a 0°C se agregó HCl en dioxano y se agitó a RT durante 30 min. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 24% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.70-8.68 (m, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H) 8.34 (s, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27 (dt, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

Ejemplo 38.

1-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluorobifenil-3-il)-3-ciclopentilurea

A una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (200 mg, 0.52 mmol) en n-butanol (10 ml) se agregó trietilamina (157 mg, 1.56 mmol, 3 eq.) seguida por isocianatociclopentano (115 mg, 1.3 mmol, 1.04 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h

y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (39 mg). ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (dd, 2H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (dt, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.0-3.93 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.43-1.39 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.53; Masa observada: 499.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 min).

Ejemplo 39.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

a) 5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 20 (450 mg, 0.9 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (450 mg, 11.25 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 77% (0.32 g).

b) N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 39(a) (80 mg, 0.174 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (28 mg, 0.35 mmol, 2 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (22 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 11% (10 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 537.58; Masa observada: 538.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.243 min).

Ejemplo 40.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 utilizando los procedimientos del Ejemplo 39. ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.89-4.86 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.30 (cuarteto, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 551.61; Masa observada: 552.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.282 min).

Ejemplo 41.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 utilizando los procedimientos del Ejemplo 39. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.88 (t, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.31 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 565.64; Masa observada: 566.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.402 min).

Ejemplo 42.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 utilizando los procedimientos del Ejemplo 39 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.95 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 563.62; Masa observada: 564.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.412 min).

Ejemplo 43.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 utilizando los procedimientos del Ejemplo 39. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.73 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 2.89 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 599.65; Masa observada: 600.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.75 min).

Ejemplo 44.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e), 4-azido-2-metilbutan-2-ol del Ejemplo intermediario 6 (0.16 g, 1.25 mmol, 1.0 eq.), ascorbato de sodio (0.25 g, 1.25 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (0.155 g, 0.62 mmol, 0.5 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml), DMSO (2 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 62% (0.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.51-4.56 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.99 (t, 2H), 1.18 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 516.54; Masa observada: 517.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.226 min).

Ejemplo 45.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 44 (400 mg, 0.77 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (385 mg, 9.63 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 38% (140 mg).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 45(a) (70 mg, 0.15 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (24 mg, 0.3 mmol, 2 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (19 mg, 0.165 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se

extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 1.2% (1 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.18 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 552.60; Masa observada: 553.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.352 min).

Ejemplo 46.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 44 utilizando los procedimientos del Ejemplo 45. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.30 (cuarteto, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.16 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 566.62; Masa observada: 567.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 47.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 44 utilizando los procedimientos del Ejemplo 45 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 8H), 1.10-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 578.63; Masa observada: 579.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.449 min).

Ejemplo 48.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 21 (1 g, 1.9 mmol) en etanol (15 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (0.95 g, 23.8 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el

Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 63% (600 mg).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 48(a) (80 mg, 0.159 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (25 mg, 0.318 mmol, 2 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (21 mg, 0.191 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.27 (dt, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 6H), 3.77 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 579.62; Masa observada: 580.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.29 min).

Ejemplo 49.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 21 utilizando los procedimientos del Ejemplo 48. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.0 (m, 6H), 3.70 (m, 4H), 3.34 (cuarteto, 2H), 1.30 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 593.65; Masa observada: 594.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.36 min).

Ejemplo 50.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 21 utilizando los procedimientos del Ejemplo 48 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.9 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.9-7.87 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 605.6; Masa observada: 606.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.367

min).

Ejemplo 51.

N-(5-(5-(1-Ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 17(e) (100 mg, 0.258 mmol) en DMF seca (10 ml) en un tubo sellado se purgó con N_2 durante 20 min, seguido por la adición de azidociclopentano del Ejemplo intermediario 7 (34 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) y ioduro de cobre (5 mg, 0.0258 mmol, 0.1 eq.) y se agitó a 90°C durante 12 h. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 14% (18 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 5H), 1.96-1.90 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.53; Masa observada: 499.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 52.

N-(5-(5-(1-(Ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 17(e) utilizando el compuesto del Ejemplo intermediario 8 y el procedimiento del Ejemplo 51. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.42 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.53; Masa observada: 499.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 53.

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

a) *N*-(4'-Fluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(c) (10.0 g, 38.6 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(d) y ácido 4-fluorofenilborónico (6.48 g, 46.3 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (9.1 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.53 (s, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (t, 1H),

7.86-7.74 (m, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 274.25; Masa observada: 274.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

b) N-(5-Amino-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(a) (11.0 g, 40.1 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(e) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 92% (9.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.02 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 244.26; Masa observada: 245.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.312 min).

c) N-(5-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(b) (9.0 g, 36.85 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(f). La reacción se inactivó con agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua fría y hexano y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto como un sólido color naranja en un rendimiento del 92% (15.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.14 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69-7.62 (m, 5H), 7.35-7.24 (m, 4H), 2.07 (s,

3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 444.25; Masa observada: 446.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.84 min).

d) N-(5-(2-Amino-4-bromofenilamino)-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(c) (15 g, 33.77 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(g) para proporcionar el producto en un rendimiento del 93% (13.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.84 (1H, s), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.88-6.62 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.01 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 414.27; Masa observada: 416 $[M+H]^+$ (rt: 1.73 min).

e) N-(5-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(d) (13.0 g, 31.38 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(h) para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (9.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.7-7.67 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.54-7.5 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 424.27; Masa observada: 425.1

$[M+H]^+$ (rt: 1.925 min).

f) N-(4’-Fluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(e) (1.3 g, 3.06 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(i) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.765 g, 3.68 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 46% (0.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.4 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 425.46; Masa observada: 425.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.13 min).

Ejemplo 54.

N-(4’-Fluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamida

a) 4’-Fluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 53 (0.6 g, 1.41 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (451 mg, 11.3 mmol, 8.0 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el

Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 44% (0.24 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 383.42; Masa observada: 384.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.004 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 54(a) (50 mg, 0.125 mmol) en DCM se agregó piridina (20 mg, 0.249 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (17 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.51; Masa observada: 461.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.3 min).

Ejemplo 55.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.76-7.7 (m, 3H), 7.6-7.57 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (cuarteto, 2H), 1.27 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 475.54; Masa observada: 475.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

Ejemplo 56.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.56; Masa observada: 490.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 57.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H), 9.1 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.39 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91-2.89 (m, 1H), 1.03 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 487.55; Masa observada: 488.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 58.

1-Ciclopentil-3-(4'-fluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 54(a) (100 mg, 0.261 mmol) en n-butanol se agregó trietilamina (79 mg, 0.783 mmol, 3.0 eq.) seguida por isocianatociclopentano (58 mg, 0.522 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 31% (40 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),7.99 (d, 2H),7.88

(s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.69-1.5 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 494.56; Masa observada: 494.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.51 min).

Ejemplo 59.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 54(a) (50 mg, 0.13 mmol) en DCM a 0°C se agregó fosgeno (20% en tolueno) (0.1 ml, 0.195 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó durante 15 min a 0°C y 30 min a RT. Se agregó 1-metilpiperidin-4-amina (18 mg, 0.156 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con 8% de metanol/DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 44% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 4H), 7.72-7.55 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.42-3.33

(m, 2H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.78 (s, 3H),2.17-2.13 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 523.6; Masa observada: 524 $[M+H]^+$ (rt: 0.2 min).

Ejemplo 60.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 54(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 58. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ δ 9.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 (t, 2H), 6.37-6.34 (m ,1H), 6.3-6.29 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 506.53; Masa observada: 507.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.44 min).

Ejemplo 61.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 54(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 58. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.51 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.02

(s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 6.2-6.14 (m ,1H), 5.9-5.81 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 520.56; Masa observada: 521.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.51 min).

Ejemplo 62.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 53(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 53. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 3H), 7.85-7.75 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.85 (d, 6H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 482.55; Masa observada: 483.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.19 min).

Ejemplo 63.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37

(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84-7.8 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 518.61; Masa observada: 519 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

Ejemplo 64.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), .65-3.62 (m, 2H), 3.3 (cuarteto, 2H), 2.86 (d, 6H), 1.27 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 532.63; Masa observada: 533 $[M+H]^+$ (rt: 0.25 min).

Ejemplo 65.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1H), 8.82 (s 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.85 (d, 6H), 1.32 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 546.66; Masa observada: 547.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.507 min).

Ejemplo 66.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4’-fluorobifenil-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.9-2.87 (m, 1H), 2.86 (d, 6H), 1.02 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 544.64; Masa observada: 546.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.401 min).

Ejemplo 67.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 54. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 5H), 4.57 (t, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.85 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 580.68; Masa observada: 581.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.781 min).

Ejemplo 68.

1-Ciclopentil-3-(5-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)urea

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 utilizando los procedimientos del Ejemplo 58. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.68-7.6 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.86 (d, 6H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.7-1.53 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 551.66; Masa observada:

552.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.61 min).

Ejemplo 69.

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

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 53. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.15-8.07 (m, 3H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 452.48; Masa observada: 453.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.571 min).

Ejemplo 70.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 53(e) (1.0 g, 2.36 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron pirazol (1.0 mg, 14.87 mmol, 6.3 eq.), óxido de cobre (I) (1.0 g, 7.08 mmol, 3.0 eq.) y carbonato de cesio (3.0 g, 9.204 mmol, 3.9 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un

rendimiento del 62% (0.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.9 (m, 2H), 7.82-7.56 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.37 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 411.43; Masa observada: 412.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 71.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)metansulfonamida

a) 5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 70 (0.6 g, 1.46 mmol) en etanol (40 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (1.0 g, 25 mmol, 17.1 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 84% (0.45 g).

b) N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 71(a) (150

mg, 0.406 mmol) en DCM se agregó piridina (0.5 ml, 6.21 mmol, 15.3 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (70 mg, 0.609 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 17% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85-7.8 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.48; Masa observada: 449.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.575 min).

Ejemplo 72.

N-(5-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluorobifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 70 utilizando los procedimientos del Ejemplo 71. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.4-7.36 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 3.3 (cuarteto, 2H), 1.27 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.51; Masa observada: 462.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.563 min).

Ejemplo 73.

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

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

A una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (5 g, 19.23 mmol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml) se agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.9 g, 28.85 mmol), carbonato de sodio (8.15 g, 76.92 mmol) y agua (20 ml) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de N_2 15 min. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (3.2 g, 3.846 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se llevó a RT y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (4.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculada: 260.25; Masa observada: 259.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.578 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 73(a) (4.0g, 15.384 mmol) en metanol (50 ml) se agregó 10% de paladio en carbono (500 mg) y la mezcla se agitó a RT bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 6 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 95% (3.3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.6 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.2 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculada: 230.26; Masa observada: 231.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.212 min).

c) N-[3-(4-Bromo-2-nitro-fenilamino)-5-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 73(b) (5 g, 22.73 mmol) en DMF anhidra (25 ml), se agregaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (7.09 g, 27.3 mmol) y fluoruro de potasio (1.32 g, 22.73 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se llevó a RT y se retiró la DMF bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (50% de acetato de etilo en hexanes) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 65% (6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H),

9.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 2.9 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculada: 430.25; Masa observada: 432 $[M+H]^+$ (rt: 1.85 min).

d) N-[3-(2-Amino-4-bromo-fenilamino)-5-(5-metil-furan-2-il)-fenil]-acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 73(c) (6.0 g, 13.945 mmol) en etanol (100 ml) se agregaron polvo de hierro (500 mg) y solución de cloruro de calcio acuoso al 50% (10 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (20% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto en un rendimiento del 98% (5.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.8 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 6.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculada: 400.27; Masa observada: 402 $[M+H]^+$ (rt: 1.695 min).

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

Se agregó ácido fórmico (10 ml) al compuesto del Ejemplo 73(d) (5 g, 12.49 mmol) a RT y luego la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. se eliminó el ácido fórmico y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (3% de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 58% (3.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), Masa calculada: 410.26; Masa observada: 410.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.616 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 73(e) (100 mg, 0.244 mmmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.043 g, 0.341 mmol), carbonato de sodio (0.0755 g, 0.731 mmol) y agua (2.0 ml) y la mezcla se desgasificó durante 15 min mediante burbujeo de N_2. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.0563 g, 0.0487 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se llevó a RT y luego se inactivó y

extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 10% (10 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8-8.1 (s, 4H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.15 (s, 4H), Masa calculada: 411.46; Masa observada: 412.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.809 min).

Ejemplo 74.

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

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

Una mezcla de KOH (0.614 g, 10.94 mmol) y el compuesto del Ejemplo 73 (3.0 g, 7.29 mmol) en etanol (5 ml) y agua (2 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto en un rendimiento del 92% (2.5 g).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 74(a) (0.1g,0.27 mmol) en piridina (1 ml) y DCM (2 ml) se agregó cloruro de etansulfonilo (0.1 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 24% (0.03 g). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (t, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.54; Masa observada: 462.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.315 min).

Ejemplo 75.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73 utilizando los procedimientos del Ejemplo 74. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ; 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 6H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 475.56; Masa observada:

475.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.415 min).

Ejemplo 76.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73 utilizando los procedimientos del Ejemplo 74 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.0-1.5 (m, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 473.55; Masa observada: 474.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.382 min).

Ejemplo 77.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73 utilizando los procedimientos del Ejemplo 74. rendimiento del 0.03 g, (25%),^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ; 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 2H),7.4 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 509.58; Masa observada: 509.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.482 min).

Ejemplo 78.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 74(a) (0.1 g, 0.271 mmol) en DCM (10 ml), a 0°C, se agregaron fosgeno (0.04 g, 0.406 mmol) y furfurilamina (0.029 g, 0.2977 mmol) en secuencia. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h y el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 15% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.53; Masa observada: 493.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.415 min).

Ejemplo 79.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 74(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 78. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.3 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.4-1.9

(m, 8H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.56; Masa observada: 481.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.517 min).

Ejemplo 80.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(5-metilfuran-2-il)fenil)morfoline-4-carboxamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 74(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 78. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.5 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.6 (t, 4H), 3.8 (t, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 482.53; Masa observada: 483.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.814 min).

Ejemplo 81.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 73. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.1 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.7-8.0 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 7.0 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.2 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 441.48; Masa observada:

442.1[M+H]$^+$ (rt: 0.436 min).

Ejemplo 82.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 73. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ; 9.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 7.95 (m, 4H), 7.7 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.0 (s, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 468.55; Masa observada: 469.5 [M+H]$^+$ (rt: 0.179 min).

Ejemplo 83.

N-(3-(5-Metilfuran-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 73. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ; 9.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 7.95 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.7 (t, 2H), 3.50 (m, 3H), 2.4 (s, 4H), 2.2 (s, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 510; Masa observada: 511.2 [M+H]$^+$ (rt: 0.277 min).

Ejemplo 84.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 73(e) (0.1 g, 0.243 mmol) en DMF (5 ml) se agregaron pirazol (0.022 g, 0.0317 mmol, 1.3 eq.), óxido de cobre (I) (0.01 g, 0.1 eq.) y carbonato de cesio (0.158 g, 0.0487 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 110°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (0.02 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ; 9.3 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.8-8.1 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.43; Masa observada: 398.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.382 min).

Ejemplo 85.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 84. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.5 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 8.2

(m, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.8 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.43; Masa observada: 398.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.179 min).

Ejemplo 86.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 73(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 84. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ; 10.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (d, 2H), 7.8-8.1 (m, 4H), 7.6 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 398.42; Masa observada: 399.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.914 min).

Ejemplo 87.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

a) 1-(3,5-Dinitrofenil)-1H-pirrol

Una solución de 3,5-dinitroanilina (10 g, 54.644 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (18.05 g, 136.61 mmol, 2.5 eq.) en ácido acético (122 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. El término de la reacción se monitoreó mediante TLC.

Luego la mezcla se llevó a RT y se vació en agua con hielo triturado. El precipitado se filtró, se lavó con agua (150 ml) y se secó para proporcionar el producto en un rendimiento del 54% (8.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 233.18; Masa observada: 233.04 $[M+H]^+$ (rt: 1.667 min).

b) 3-Nitro-5-pirrol-1-il-fenilamina

A una solución de 1-(3,5-dinitrofenil)-1H-pirrol (8.2 g, 35.19 mmol) y piridina (10 ml) en etanol (100 ml), a 80°C, se agregó a una solución acuosa al 20% de sulfuro de amonio (38.4 ml, 140.76 mmol, 4.0 eq.) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h. Luego, la mezclase inactivó con agua helada (200 ml) y el sólido precipitado se filtró. El sólido filtrado se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 98% (7.0 g).

c) N-(3-Nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-acetamida

Se agregó anhídrido acético (7.0 ml) a 3-nitro-5-pirrol-1-il-fenilamina (7.0 g, 34.48 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a RT y posteriormente se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavo con agua fría para obtener un sólido blanquecino. El sólido se secó bajo alto vacío para

proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (7.52 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 245.23; Masa observada: 244.1 $[M-H]^+$ (rt: 0.24 min).

d) N-(3-Amino-5-pirrol-1-il-fenil)-acetamida

A una solución de N-(3-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)acetamida (7.51 g, 30.61 mmol) en etanol (100 ml), se agregaron polvo de hierro (4.273 g, 76.53 mmol, 2.5 eq.) y una solución de cloruro de calcio (8.49 g, 76.53 mmol, 2.5 eq.) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 87% (5.7 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.02 (s, 3H).

e) N-(3-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución de N-(3-amino-5-pirrol-1-il-

fenil)acetamida (5 g, 23.23 mmol) en DMF anhidra (5 ml), se agregaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (5.11 g, 23.23 mmol) y fluoruro de potasio (1.35 g, 23.23 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Luego la mezcla se llevó a RT y DMF se retiró bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna instantánea (50% de acetato de etilo en hexanos) para obtener el compuesto en un rendimiento del 63% (6.1 g).

f) N-(3-(2-Amino-4-bromofenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 87(e) (6.0 g, 14.45 mmol) en etanol (50 ml), se agregaron polvo de hierro (2.02 g, 36.12 mmol, 2.5 eq.) y cloruro de calcio (4.01 g, 36.12 mmol, 2.5 eq.) con 50 ml agua. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 86% (4.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 385.26; Masa observada: 385 $[M+H]^+$ (rt: 1.659 min).

g) N-(3-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Se agregó ácido fórmico (12 ml) al compuesto del Ejemplo 87(f) (4 g, 10.38 mmol) a RT y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. El ácido fórmico se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre cromatografía en columna instantánea (3% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 76% (3.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 395.25; Masa observada: 396.8 $[M+H]^+$ (RT: 1.55 min).

h) N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 87(g) (2.0 g, 5.06 mmol) en 1,2-metoxietano (50 ml), se agregaron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.58 g, 7.59 mmol, 1.5 eq.), carbonato de sodio (1.34 g, 12.65 mmol, 2.5 eq.) y agua (5.0 ml) y la mezcla se desgasificó durante 15 min (burbujeo de N_2). Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (2.92 g, 2.53 mmol, 0.5 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el

residuo se purificó cromatografía en columna para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 60% (1.2 g). ^{1}H- NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 396.44; Masa observada: 396.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.63 min).

Ejemplo 88.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)metansulfonamida

a) 3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

Una mezcla de hidróxido de sodio al 20% (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 87 (1.15 g, 2.9 mmol) en 25 ml de etanol se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (0.7 g).

b) N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il) fenil)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 88(a) (70 mg, 0.198 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron piridina (0.5 ml) y cloruro de metansulfonilo (27 mg, 0.237 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La piridina se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (10 mg). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.2 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.7-7.61 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.33 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 432.5; Masa observada: 433.1$[M+H]^+$ (rt: 0.88 min).

Ejemplo 89.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87 utilizando los procedimientos del Ejemplo 88 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 4H), 6.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa

calculada: 458.54; Masa observada: 459.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.29 min).

Ejemplo 90.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87 utilizando los procedimientos del Ejemplo 88. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.22 (t, 2H), 3.9 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 494.57; Masa observada: 495 $[M+H]^+$ (rt: 1.71 min).

Ejemplo 91.

1-(Furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 88(a) (70 mg, 0.198 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se agregaron TEA (trietilamina) (0.055 ml, 0.396 mmol, 2.0 eq.) y 2-(isocianatometil)furan (29 mg, 0.237 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento

del 40% (38 mg). ^{1}H- NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.36-6.31 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 477.52; Masa observada: 478.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.393 min).

Ejemplo 92.

1-Ciclopentil-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)urea

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87 utilizando los procedimientos del Ejemplo 91. ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 465.55; Masa observada: 466.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.45 min).

Ejemplo 93.

N-(3-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87(g) utilizando los procedimientos del Ejemplo 87. ^{1}H- NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.82-

7.8 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 453.23; Masa observada: 453.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.112 min).

Ejemplo 94.

N-(3-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 93 utilizando los procedimientos del Ejemplo 88. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.7-7.59 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.32 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.86 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 551.66; Masa observada: 552.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.54 min).

Ejemplo 95.

N-(3-(5-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 87. ^{1}H- NMR (300 MHz, CD_3OD): δ

9.0 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.2 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.25 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 423.47; Masa observada: 424.1$[M+H]^+$ (rt: 1.518 min).

Ejemplo 96.

N-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 87(g) (2.0 g, 5.06 mmol) en DMF (50 ml) se agregaron pirazol (0.69 g, 10.12 mmol, 2.0 eq.), óxido de cobre (I) (0.145 g, 1.01 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de cesio (3.3 g, 10.12 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (1.5 g). ^{1}H- NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.33 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 382.42; Masa observada: 383.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.376 min).

Ejemplo 97.

N-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

a) 3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

Una mezcla de 10% NaOH (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 96 (1.45 g, 3.79 mmol) en 25 ml etanol se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (1.1 g).

b) N-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 97(a) (70 mg, 0.206 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron piridina (0.033 ml, 0.411 mmol, 2.0 eq.) y cloruro de etansulfonilo (32 mg, 0.247 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La piridina se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 63% (56 mg). ^{1}H- NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.26

(d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 6.58 (t, 1H), 6.35 (t, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 1.28 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 432.5; Masa observada: 433.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 98.

N-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 96 utilizando los procedimientos del Ejemplo 87. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.34-6.33 (m, 2H), 3.53-3.5 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 446.52: Masa observada: 447.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.5 min).

Ejemplo 99.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

a) N-(3-(4-Iodo-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una solución de N-(3-amino-5-pirrol-1-il-fenil)acetamida del Ejemplo 87(d) (5.0 g, 18.72 mmol), 1-

fluoro-4-iodo-2-nitrobenceno (4.02 g, 18.72 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (1.08 g, 18.72 mmol, 1.0 eq.) en DMF (30 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 49% (4.3 g).

b) N-(3-((2-Amino-4-iodofenil)amino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 99(a) (0.5 g, 1.08 mmol) en THF (30 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.289 g, 5.41 mmol, 5 eq.) en agua (5 ml) y zinc (0.354 g, 5.41 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 0.5 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 75% (0.35 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.88 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.84-6.8 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.22 (t, 2H), 5.04 (br s, 2H), 2.0 (s, 3H).

c) N-(3-(5-Iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(b) (0.35 g, 0.81 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 84% (0.3 g). ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.4 (s, 2H), 6.32 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

d) N-(3-(1H-Pirrol-1-il)-5-(5-((trimetilsilil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 99(c) (3.0 g, 7.4 mmol) en DMF-Et_3N (1:1; 60 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 15 min. Se agregaron secuencialmente $Pd(PPh_3)_4$ (1.2 g, 11.9 mmol, 0.1 eq.), ioduro de cobre (I) (0.2 g, 11.9 mmol, 0.1 eq.) y etiniltrimetilsilano (2.2 ml, 49.2 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 60% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 71% (2.0 g). ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.5 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 0.2 (s, 9H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 412.56; Masa observada: 413 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

e) N-(3-(5-Etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 99(d) (2.0g, 4.85 mmol) en THF a 0°C se agregó TBAF (1M en THF; 2.0 ml, 9.7 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 0.5 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de sílice y se destiló para proporcionar el producto en un rendimiento del 96% (1.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 340.38; Masa observada: 341.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.518 min).

f) N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(e) (1.0 g, 29.4 mmol), azida de sodio (0.19 g, 29.4 mmol, 1.0 eq.),ioduro de metilo (0.4 g, 29.4 mmol, 1.0 eq.), ascorbato

de sodio (0.6g, 29.4 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (0.36 g, 14.7 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, DCM y agua (1:1:1, 15:12:12 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (0.02 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.43; Masa observada: 398.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.453 min).

Ejemplo 100.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)metansulfonamida

a) 3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

Una mezcla de hidróxido de sodio al 20% (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 99 (1.0 g, 2.52 mmol) en 10 ml etanol se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto en un rendimiento del 73% (0.65 g).

LC-MS (ESI): Masa calculada: 355.4; Masa observada: 356.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.49 min).

b) N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 100(a) (100 mg, 0.281 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron piridina (45 mg, 0.563 mmol, 2.0 eq.) y cloruro de metansulfonilo (26 mg, 0.225 mmol, 0.8 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La piridina se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 7% (8 mg). ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 6.35-6.34 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 433.49; Masa observada: 434.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.67 min).

Ejemplo 101.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 99 utilizando los procedimientos del Ejemplo 100. ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.2 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.2 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.51; Masa observada: 449.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.97 min).

Ejemplo 102.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 99 utilizando los procedimientos del Ejemplo 100 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR, 300MHz: (DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 459.52; Masa observada: 460.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.22 min).

Ejemplo 103.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 99 utilizando los procedimientos del Ejemplo 100. ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.32 (d, 2H), 4.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada:495.56; Masa observada: 496.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 104.

1-(Furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 100(a) (100 mg, 0.281 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se agregó 2-(isocianatometil)furano (35 mg, 0.281 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 13% (18 mg). ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 9.05 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.9 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.89 (t,

1H), 6.41 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada:478.51 ; Masa observada: 479.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 105.

N-(3-(5-(1-(2-Morfolinetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(e) (100 mg, 0.294 mmol), 4-(2-azidoetil)morfolina (55 mg, 0.353 mmol, 1.2 eq.), ascorbato de sodio (58 mg, 0.294 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (37 mg, 0.147 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, DCM y agua (1:1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 7% (10 mg). ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.34 (m, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.7 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 4H), 2.05 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 496.56; Masa observada: 497 $[M+H]^+$ (rt: 0.08 min).

Ejemplo 106.

N-(3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

a) N-(3-(4-Formil-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 87(d) (5.5 g, 25.7 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído del Ejemplo intermediario 4 (3.86 g, 25.7 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (1.49 g, 25.7 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 130°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 38% (3.58 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

b) N-(3-(2-Nitro-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 106(a) (2.5 g, 6.88 mmol) en metanol (15 ml) se agregó carbonato de potasio (1.04 g, 7.57 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla se agitó durante 10 min a RT. Se agregó isocianuro de

toluensulfonilmetilo (1.48 g, 7.57 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 h. El solvente se extrajo por destilación y agua se agregó al producto crudo. La mezcla se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 70% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 57% (1.58 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.05 (d, 1H), 10.32 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.85-7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

c) N-(3-(2-Amino-4-(oxazol-5-il)fenilamino)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 106(b) (1.58 g, 3.9 mmol) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (15 ml) se agregó 10% Pd/C (300 mg, 0.2 eq.) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 68% (1.0 g).

d) N-(3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 106(c) (0.4 g, 1.07 mmol) y ácido fórmico (4 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (50 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.34 (t, 2H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 383.40; Masa observada: 384.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.108 min).

Ejemplo 107.

N-(3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamida

a) 3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

A una solución del compuesto del Ejemplo 106 (800 mg, 2.1 mmol) en etanol (15 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (0.72 g, 18.06 mmol, 8.6 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en

el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 70% (0.5 g).

b) N-(3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 107(a) (80 mg, 0.23 mmol) en DCM (2 ml) se agregó piridina (37 mg, 0.47 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de propan-2-sulfonilo (39 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 14% (14 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.51; Masa observada: 448.1 $[M+H]^+$ (rt: 2.001 min).

Ejemplo 108.

N-(3-(5-(Oxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 106 utilizando los procedimientos del Ejemplo 107 y

cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, 3H), 7.74-7.35 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 4H), 6.39 (t, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 445.49; Masa observada: 446.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 109.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87 utilizando los procedimientos del Ejemplo 88. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (cuarteto, 2H), 1.27 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 446.52; Masa observada: 447.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.25 min).

Ejemplo 110.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 87 utilizando los procedimientos del Ejemplo 88. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23

(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 4H), 7.64 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51-3.50 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 460.55; Masa observada: 461.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.377 min).

Ejemplo 111.

N-(3-(5-(1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 87. ^{1}H NMR (300 MHz DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.34 (t, 2H), 4.68-4.57 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 450.53; Masa observada: 451.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.509 min).

Ejemplo 112.

N-(3-(5-(1-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 99(e) (0.3 g, 0.88 mmol), 4-azido-2-metilbutan-2-ol del Ejemplo intermediario 6 (0.17 g, 1.06 mmol, 1.2 eq.), sodio-(L)-

ascorbato (0.17 g, 0.88 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (0.11 g, 0.44 mmol, 0.5 eq.) en DCM (2 ml), DMSO (2 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado se filtró y se secó. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 48% (0.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 6.31 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.16 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 469.54; Masa observada: 470.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.666 min).

Ejemplo 113.

N-(3-(5-(1-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

a) 4-(4-(1-(3-Amino-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol

A una solución del compuesto del Ejemplo 112 (150 mg, 0.32 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (160 mg, 4 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo

como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 58% (80 mg).

b) N-(3-(5-(1-(3-Hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 113(a) (100 mg, 0.234 mmol) en DCM (5 ml) se agregó piridina (36 mg, 0.47 mmol, 2 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (23 mg, 0.187 mmol, 0.8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 10% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 6.34 (t, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H) 3.37-3.30 (m, 5H), 1.27 (t, 3H), 1.18 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 519.62; Masa observada: 520.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.17 min).

Ejemplo 114.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

a) N-(3-Nitro-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución de N-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (10 g, 38.6 mmol) en DMF (100 ml) se agregaron pirazol (5.26 g, 77.2 mmol, 2.0 eq.), óxido de cobre (I) (1.104 g, 7.72 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de cesio (25.15 g, 77.2 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 86% (8.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.5-8.48 (m, 2H), 8.32 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 2.08 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 246.22; Masa observada: 247.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.6 min).

b) N-(3-Amino-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 114(a) (8.2 g, 33.3 mmol) en etanol (70 ml) se agregaron polvo de hierro (3.72 g, 66.6 mmol, 2.0 eq.) y 50% solución de cloruro de calcio acuoso (15 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante

4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 99% (7.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 216.24; Masa observada: 217 $[M+H]^+$ (rt: 0.12 min).

c) N-(3-((4-Bromo-2-nitrofenil)amino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(b) (6.97 g, 32.23 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (7.09 g, 32.23 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (1.87 g, 32.23 mmol, 1.0 eq.) en DMF se calentó a 150°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 75% (10 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 416.23; Masa observada: 417 $[M+H]^+$ (rt: 1.65 min).

d) N-(3-((2-Amino-4-bromofenil)amino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 114(c) (10 g, 24.03 mmol) en etanol (70 ml) se agregaron polvo de hierro

(2.68 g, 48.05 mmol, 2.0 eq.) y 50% solución de cloruro de calcio acuoso (20 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se utilizó sin purificación en el siguiente paso.

e) N-(3-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 114(d) (crudo proveniente del paso anterior) y ácido fórmico (20 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 84% (8.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.58 (t, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 396.24; Masa observada: 397 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

f) N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(e) (8.0 g, 20.19 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6.3 g, 30.29 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (4.67 g, 4.04 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (5.35 g, 50.5 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 62% (5.0 g). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.21 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.13-8.08 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 6.73-6.69 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.43; Masa observada: 398.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo 115.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)metansulfonamida

a) 3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)anilina

A una solución del compuesto del Ejemplo 114 (4.0 g, 10.06 mmol) en etanol (25 ml) se agregó 20% una solución acuosa de NaOH (5 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (2.8 g).

b) N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 115(a) (50 mg, 0.14 mmol) en DCM se agregó piridina (22 mg, 0.28 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (19 mg, 0.169 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 20% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-

7.81 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.5-7.48 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 433.49; Masa observada: 434.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.35 min).

Ejemplo 116.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114 utilizando los procedimientos del Ejemplo 115. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 6.61-6.6 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 1.43 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.54; Masa observada: 462.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.7 min).

Ejemplo 117.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114 utilizando los procedimientos del Ejemplo 115 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88

(s, 1H), 7.82-7.8 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 6.6-6.59 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 459.52; Masa observada: 460.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.58 min).

Ejemplo 118.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114 utilizando los procedimientos del Ejemplo 115. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.83-7.75 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.45 (t, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 495.56; Masa observada: 496.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.28 min).

Ejemplo 119.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)piperidin-1-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114 utilizando los procedimientos del Ejemplo 115. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.69 (m,

5H), 7.45 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 4H), 1.6-1.49 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 502.59; Masa observada: 503.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.1.33 min).

Ejemplo 120.

1-(Furan-2-ilmetil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 115(a) (50 mg, 0.141 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se agregaron TEA (29 mg, 0.281 mmol, 2.0 eq.) y 2-(isocianatometil)furano (21 mg, 0.169 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 15% (10 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.8-7.78 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.6-6.59 (m, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.31-6.3 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 478.51; Masa observada: 479.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.72 min).

Ejemplo 121.

1-(4-Fluorofenil)-3-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)urea

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 120. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.63-7.6 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.61-6.6 (m, 1H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.51; Masa observada: 493.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.37 min).

Ejemplo 122.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 114(e) (200 mg, 0.505 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron pirazol (41 mg, 0.606 mmol, 1.2 eq.), óxido de cobre (I) (0.7 mg, 0.0051 mmol, 0.01 eq.) y carbonato de cesio (329 mg, 1.01 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 110°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 20% (37 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.9

(br s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.12 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.8-7.78 (m, 2H), 6.61-6.57 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 383.41; Masa observada: 384.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.52 min).

Ejemplo 123.

1-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(furan-2-ilmetil)urea

a) 3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)anilina

A una solución del compuesto del Ejemplo 122 (230 mg, 0.6 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (192 mg, 4.8 mmol, 8.0 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 73% (150 mg).

b) 1-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 123(a) (50 mg, 0.146 mmol) en DCM se agregó TEA (45 mg, 0.439 mmol, 3.0

eq.) seguida por 2-(isocianatometil)furano (23 mg, 0.19 mmol, 1.3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 8% (5 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (br s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.36-6.35 (m, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 4.41 (s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 464.48; Masa observada: 465.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.35 min).

Ejemplo 124.

1-(3-(5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-ciclopentilurea

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 122 utilizando los procedimientos del Ejemplo 123. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.21 (br s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.73-7.72 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 452.51; Masa observada: 453.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 125.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 122. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 6.59-6.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 383.41; Masa observada: 384.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.12 min).

Ejemplo 126.

N-(3-(5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 114 utilizando los procedimientos del Ejemplo 115. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31 (cuarteto, 2H) 1.40 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.51; Masa observada: 448.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.49 min).

Ejemplo 127.

N-(3-(5-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(e) (0.5 g, 1.26 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. El compuesto del Ejemplo intermediario 9 (0.47 g, 1.89 mmol, 1.5 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.2 g, 0.25 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.27 g, 2.52 mmol, 2 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 11% (60 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 8.82-8.73 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.23-8.15 (m, 3H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.25-0.78 (m, 5H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 437.50; Masa observada: 438.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.812 min).

Ejemplo 128.

N-(3-(5-(1-(Piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

a) 4-(4-(1-(3-Acetamido-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(e) (0.6 g, 1.51 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. El compuesto del Ejemplo intermediario 5 (0.85 g, 2.27 mmol, 1.5 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron Pd(dppf)Cl_2 (0.25g, 0.302 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.5 g, 4.53 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 35% (0.3 g).

b) N-(3-(5-(1-(Piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 128(a) (300 mg, 0.53 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (0.6 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 6 h. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se

purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (220 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 -8.63 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.52-8.38 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.14 (s, 3H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 466.54; Masa observada: 467.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.128 min).

Ejemplo 129.

N-(3-(5-(1-(1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 128 (80 mg, 0.171 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (27 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) y cloruro de metansulfonilo (19 mg, 0.171 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 4 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 19% (18 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78-7.74 (m,

2H), 6.62 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 544.63; Masa observada: 545.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.40 min).

Ejemplo 130.

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

a) N-(3-(4-Formil-2-nitrofenilamino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(b) (0.35 g, 1.62 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (0.24 g, 1.62 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (94 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq.) en DMF (2 ml) se calentó a 130°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 51% (0.3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

b) N-(3-(2-Nitro-4-(oxazol-4-il)fenilamino)-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 130(a) (0.3 g, 0.824 mmol) en metanol (8 ml) se agregó carbonato de potasio (0.18 g, 0.904 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se agitó durante 10 min a RT. Se agregó isocianuro de toluensulfonilmetilo (0.124 g, 0.904 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 h. El solvente se extrajo por destilación y agua se agregó al producto crudo. La mezcla se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 75% (0.25 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 2.01 (s, 3H).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 130(b) (0.25 g, 0.62 mmol) en metanol (15 ml) y acetato de etilo (7 ml) se agregó 10% Pd/C (30 mg) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se

hidrogenó con un globo de H_2 durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 86% (0.2 g).

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

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 130(c) (0.2 g, 0.54 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 6% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.47 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 3H), 7.78-7.76 (m, 2H), 6.60 (t, 1H) 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 384.39; Masa observada: 385.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.39 min).

Ejemplo 131.

N-(2’,4’-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamida

a) N-(5-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-ilamino)-2’,4’-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (1.07 g, 4.08 mmol), 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (0.97 g, 4.08 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.24 g, 4.08 mmol, 1.0 eq.) en DMF (30 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo (1.8 g).

b) N-(5-(3-Amino-5-bromopiridin-2-ilamino)-2’,4’-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 131(a) (1.8 g, 3.8 mmol) en THF (30 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.83 g, 15.5 mmol, 4 eq.) en agua (15 ml) y zinc (1.02 g, 15.5 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 3 h y se filtró. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 97% (1.6 g).

c) N-(5-(6-Bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 131(b) (1.6 g, 3.7 mmol) y ácido fórmico (15 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. Lego se extrajo por destilación el ácido fórmico y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 79% (1.3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2 H), 7.27-7.26 (dt, 1H), 2.1 (s, 3H).

d) N-(2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 131(c) (75 mg, 0.17 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (42 mg, 0.203 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron Pd(dppf)Cl_2 (28 mg, 0.033 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (54 mg, 0.507 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo

crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 20% (15 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.3 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48-7.42 (dt, 1H), 7.29-7.25 (dt, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 444.15: Masa observada: 445.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 132.

N-(2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)metansulfonamida

a) 2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 131 (0.5 g, 1.1 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (392 mg, 9.79 mmol, 8.9 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 79% (0.35 g).

b) N-(2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (70 mg, 0.174 mmol) en DCM (5 ml) se agregó piridina (28 mg, 0.348 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (22 mg, 0.192 mmol, 1.1 eq.). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 8% (7 mg). ^{1}H-NMR (300MHz,CD_3OD): δ 8.8 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9-7.85(m, 1H), 7.8-7.77 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.12; Masa observada: 481.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

Ejemplo 133.

N-(2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 131 utilizando los procedimientos del Ejemplo 132. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.8 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.8-7.77 (m, 1H), 7.7-7.49 (m, 4H), 7.05-7.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29 (cuarteto, 2H), 1.37 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 494.13; Masa observada: 495.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 134.

N-(2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)bencensulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 131 utilizando los procedimientos del Ejemplo 132. LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.13; Masa observada: 543.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.64 min).

Ejemplo 135.

N-(5-(6-(1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 131(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 131(d). ^{1}H- NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73-8.74 (d, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25-7.9 (m, 6H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.71-1.66 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.20; Masa observada: 499.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.63 min).

Ejemplo 136.

N-(2′,4′-Difluoro-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamida

a) 4-(4-(3-(5-Acetamido-2′,4′-difluorobifenil-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo

Una solución del compuesto del Ejemplo 131(c) (150 mg, 0.338 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (153 mg, 0.406 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0.068 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (107 mg, 1.01 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se obtuvo en un rendimiento del 48% (100 mg).

b) N-(2′,4′-Difluoro-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)bifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 136(a) (100 mg, 0.16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0°C se agregó HCl en dioxano y se agitó a RT durante 2 h. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante

HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 30% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H), 8.95-8.91(m, 1H), 8.78-8.75 (m, 2H), 8.48-8.30 (m, 3H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.84-7.64 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.6-4.45 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.3-2.05 (m, 7H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 513.21; Masa observada: 514.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo 137.

N-(5-(6-(1H-Pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 131(c) (1.5 g, 3.3 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron pirazol (0.22 g, 3.3 mmol, 1 eq.), óxido de cobre (I) (0.243 g, 1.69 mmol, 0.5 eq.) y carbonato de cesio (1.73 g, 5.3 mmol, 1.6 eq.) y luego se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 70% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 35% (0.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.05-8.97 (m, 2H), 8.68-8.60 (m, 2H), 8.32-825 (br s, 1H), 7.92-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa

calculada: 430.14; Masa observada: 431.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 138.

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

a) *N*-(2',5'-Difluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (0.8 g, 3.07 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido 2,5-difluorofenilboronico (0.58 g, 3.69 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.615 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.98 g, 9.23 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 de gel de sílice, 25% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 67% (0.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

b) N-(5-Amino-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 138(a)

(0.6 g, 2.05 mmol) en metanol (10 ml) y acetato de etilo (3 ml) se agregó 10% Pd/C (100 mg) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante un periodo de 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 93% (0.5 g).

c) N-(5-(4-Bromo-2-nitrofenilamino)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 138(b) (0.5 g, 1.9 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.42 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.11 g, 1.9 mmol, 1.0 eq.) en DMF (2 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 57% (0.5 g).

d) N-(5-(2-Amino-4-bromofenilamino)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 138(c) (0.5 g, 1.08 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución

de cloruro de amonio (0.46 g, 8.67 mmol, 8 eq.) en agua (2 ml) y zinc (0.57 g, 8.67 mmol, 8 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (0.4 g).

e) N-(5-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 138(d) (0.4 g, 0.93 mmol) y ácido fórmico (4 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (0.35 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.54-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 138(e) (100 mg, 0.226 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó

mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (57 mg, 0.27 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.045 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (71 mg, 0.678 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 20% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.8-7.68 (m, 2H), 7.6-7.45 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.147 min).

Ejemplo 139.

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 138(e) (5 g, 11.34 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-(2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfoline (4.2 g, 13.61 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (1.3 g, 1.13 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (2.4 g,

22.67 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 37% (2.3 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80-7.53 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.07 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.58; Masa observada: 543.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

Ejemplo 140.

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

a) 2',5'-Difluoro-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 139 (2.2 g, 4.0 mmol) en etanol (100 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (2.0 g, 50 mmol, 12.5 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (1.8 g).

b) N-(2’,5’-Difluoro-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 140(a) (100 mg, 0.2 mmol) en DCM (2 ml) se agregó piridina (32 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (30 mg, 0.26 mmol, 1.3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 26% (30 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.86.7.80 (s, 2H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.69 (t, 2H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 578.63; Masa observada: 579.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo 141.

N-(2’,5’-Difluoro-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 139 utilizando los procedimientos del Ejemplo 140. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27

(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 5H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.58 (t, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.22 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 592.66; Masa observada: 593.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.332 min).

Ejemplo 142.

N-(2',5'-Difluoro-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 139 utilizando los procedimientos del Ejemplo 140. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.70-3.63 (m, 6H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 1.43 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 606.69; Masa observada: 607.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.55 min).

Ejemplo 143.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 139 utilizando los procedimientos del Ejemplo 140 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 6H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.1-1.0 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 604.67; Masa observada: 605.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.48 min).

Ejemplo 144.

N-(5-(5-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 138(e) utilizando los procedimientos del Ejemplo 139. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.84 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 500.54; Masa observada: 501.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

Ejemplo 145.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 138(e) (2.5 g, 5.67 mmol, 1 eq.) en DMF (10 ml) se agregaron pirazol (0.77 g, 11.3 mmol, 2 eq.), óxido de cobre (I) (1.62 g, 11.3 mmol, 2.0 eq.) y carbonato de cesio (3.67 g, 11.3 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 79% (1.92 g). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10.43 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.42; Masa observada: 430.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.45 min).

Ejemplo 146.

N-(5-(5-(1H-pirrol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',5'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 138(e) (250 mg, 0.57 mmol, 1 eq.) en DMF (1 ml) se agregaron pirazol (77 mg, 1.13 mmol, 2 eq.), óxido de cobre (I) (162 mg, 1.13

mmol, 2.0 eq.) y carbonato de cesio (367 mg, 1.13 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (110 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 4H), 6.29 (t, 2H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 428.43; Masa observada: 429.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.647 min).

Ejemplo 147.

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

a) *N*-(3-(benzofuran-2-il)-5-nitrofenil)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (2 g, 7.7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-(benzofuran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.45 g, 10 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron Pd(dppf)Cl_2 (0.63 g, 0.77 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (2.45 g, 23.1 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se utilizó

directamente para el siguiente paso.

b) N-(3-amino-5-(benzofuran-2-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 147(a) (1.8 g, 6.08 mmol) en etanol (30 ml) se agregaron cloruro de calcio (1.35 g, 12.16 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.7 g, 12.16 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100-200 alúmina neutra, 4% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (1.45 g).

c) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 147(b) (1.45 g, 5.45 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1.2 g, 5.45 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.32 g, 5.45 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 59% (1.5 g).

d) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(benzofuran-2-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 147(c) (1.45 g, 3.12 mmol) en etanol (35 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.69 g, 6.24 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.36 g, 6.24 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(3-(benzofuran-2-il)-5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 147(d) (1.36 g, 3.2 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 61% (0.85 g).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 147(e) (0.8

g, 1.8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.56 g, 2.7 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.207 g, 0.18 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (3.8 g, 3.6 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 75% (0.6 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.49; Masa observada: 448.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.397 min).

Ejemplo 148.

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

a) *N*-(5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (1 g, 3.87 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido fenilborónico (0.61 g, 5.04 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron

$Pd(dppf)Cl_2$ (0.63 g, 0.77 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.23 g, 11.6 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 61% (0.6 g).

b) N-(5-aminobifenil-3-il)acetamida

A una solución de *N*-(5-nitrobifenil-3-il)acetamida (1.2 g, 4.68 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (2 g, 37.4 mmol, 8 eq.) en agua (2 ml) y zinc (2.36 g, 37.4 mmol, 8 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 94% (1 g).

c) N-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)bifenil-3-il)acetamida

Una solución de N-(5-aminobifenil-3-il)acetamida (1 g, 4.54 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1.03 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.26 g, 4.54 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se

extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 52% (1 g).

d) N-(5-(2-amino-4-bromofenilamino)bifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 148(c) (1.0 g, 2.35 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (1.18 g, 18.8 mmol, 8 eq.) en agua (2 ml) y zinc (1 g, 18.8 mmol, 8 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 43% (0.4 g).

e) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 148(d) (0.4 g, 1.01 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el

residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (0.35 g).

f) N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 148(e) (400 mg, 0.99 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (220 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (230 mg, 0.197 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (320 mg, 3.01 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (50 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.75-7.67 (s, 3H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.43 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 407.47; Masa observada: 408.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.67 min).

Ejemplo 149.

N-(4’-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

a) N-(4’-metoxi-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (1 g, 3.8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido 4-metoxifenilboronico (0.69 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.31 g, 0.38 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1 g, 9.5 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 73% (0.8 g).

b) N-(5-amino-4’-metoxibifenil-3-il)acetamida

A una solución de N-(4’-metoxi-5-nitrobifenil-3-il)acetamida (4 g, 13.98 mmol) en etanol (50 ml) se agregaron cloruro de calcio (3.1 g, 27.96 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (1.45 g, 27.96 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo

por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 87% (3.1 g).

c) N-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-4’-metoxibifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 149(b) (3.1 g, 12.11 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(c) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 52% (2.9 g).

d) N-(5-(2-amino-4-bromofenilamino)-4’-metoxibifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 149(c) (2.9 g, 6.37 mmol) en etanol (30 ml) se agregaron cloruro de calcio (1.4 g, 12.74 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.66 g, 12.74 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como se describe en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4’-metoxibifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 149(d) (2.7 g, 6.37 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(e) para proporcionar el producto en un rendimiento del 79% (2.2 g).

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 149(e) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(f) para proporcionar el producto en un rendimiento del 67% (0.54 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 4H), 7.74-7.45 (m, 7H), 7.01 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 437.49; Masa observada: 437.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.89 min).

Ejemplo 150.

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

a) N-(3',4'-difluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (0.7 g, 2.69 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido 3,4-difluorofenilboronico (0.5 g, 3.23 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.44 g, 0.54 mmol, 0.2 eq.) y

carbonato de sodio acuoso (0.86 g, 8.07 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 25% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 76% (0.6 g).

b) N-(5-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 150(a) (0.6 g, 2.05 mmol) en metanol (10 ml) y acetato de etilo (2 ml) se agregó 10% Pd/C (100 mg) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 93% (0.5 g).

c) N-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-3',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 150(b) (3.1 g, 12.11 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(c) para proporcionar el producto en un rendimiento del 57% (0.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.16 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.69-

7.58 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

d) N-(5-(2-amino-4-bromofenilamino)-3',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 150(c) (0.5 g, 1.08 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(d) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (0.4 g).

e) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 150(d) (0.4 g, 0.93 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(e) para proporcionar el producto en un rendimiento del 97% (0.4 g).

f) N-(3',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 150(e) (0.1 g, 0.226 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(f) para proporcionar el producto en un rendimiento del 30% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09

(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90-7.85 (s, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.3 min).

Ejemplo 151.

N-(2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

a) N-(2',6'-difluoro-5-nitrobifenil-3-il)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida del Ejemplo 1(c) (20 g, 77 mmol) en 1,2-dimetoxietano (250 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido 2,6-difluorofenilborónico (14.6 g, 92.4 mmol, 1.2 eq.) agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (6.28 g, 7.7 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (24.49 g, 231 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 94% (21.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 292.24; Masa observada: 293.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.49 min).

b) N-(5-amino-2’,6’-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151(a) (21 g, 72 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(b) para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (18 g).

c) N-(5-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-2’,6’-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151(b) (8 g, 30.5 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(c) para proporcionar el producto en un rendimiento del 96% (13.5 g).

d) N-(5-(2-amino-4-bromofenilamino)-2’,6’-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151(c) (13.5 g, 29.22 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(d) para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (12 g).

e) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,6’-difluorobifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151(d) (12 g, 27.84 mmol) utilizando el procedimiento

del Ejemplo 148(e) para proporcionar el producto en un rendimiento del 96% (11.8 g).

f) N-(2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)bifenil-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151(e) (2.5 g, 5.67 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(f) para proporcionar el producto en un rendimiento del 84% (2.1 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 5H), 7.27 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 min).

Ejemplo 152.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluorobifenil-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 151(e) (2.5 g, 5.67 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron pirazol (0.96 g, 14.18 mmol, 2.5 eq.), óxido de cobre (I) (0.81 g, 5.67 mmol, 1 eq.) y carbonato de cesio (4.6 g, 14.18 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante

HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 91% (2.2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.54 (t, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.42; Masa observada: 430.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.50 min).

Ejemplo 153.

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

a) N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrofenil)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (0.5 g, 1.9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.513 g, 2.47 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.155 g, 0.19 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.5 g, 4.75 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del

81% (0.4 g).

b) N-(3-amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 153(a) (0.4 g, 1.54 mmol) en etanol (25 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.34 g, 3.08 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.16 g, 3.08 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 230.27; Masa observada: 231.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.225 min).

c) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 153(b) (0.3 g, 1.3 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.29 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.075 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se utilizó directamente para el siguiente paso.

d) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 153(c) (0.6 g, 1.3 mmol) en etanol (20 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.29 g, 2.6 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.14 g, 2.6 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 153(d) (0.52 g, 1.3 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 54% (0.28 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 410.27; Masa observada: 411.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.84 min).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 153(e) (0.15 g, 0.365 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.091 g, 0.439 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.043 g, 0.037 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.077 g, 0.73 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (18 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.39 (s, 1H), 8.10-7.91 (m, 6H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 2.20 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 411.46 $[M+H]^+$ (rt: 0.28 min).

Ejemplo 154.

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

a) N-(3-nitro-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamida

A una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida

(1 g, 3.85 mmol), piridin-2-ol (0.4 g, 4.24 mmol, 1.1 eq.), carbonato de potasio (1 g, 1.3 mmol, 1.0 eq.) y ioduro de cobre (I) (10 mg) en tolueno (20 ml) se agregó trans-ciclohexildiamina (5 mg, 0.039 mmol, 0.01 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (1 g).

b) N-(3-amino-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 154(a) (1.2 g, 4.4 mmol) en etanol (20 ml) y agua (2 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.98 g, 8.8 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.46 g, 8.8 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (0.95 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 243.26; Masa observada: 244.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.19 min)

c) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 154(b) (0.95 g, 3.9 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.86 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.23 g, 3.9 mmol, 1.0 eq.) en DMF (1 ml) se calentó a 150°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 1% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 69% (1.2 g).

d) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 154(c) (1.2 g, 2.7 mmol) en etanol (20 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.6 g, 5.4 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (0.28 g, 5.4 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h y se filtró. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 154(d) (1.12 g, 2.7 mmol) y ácido fórmico (1 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 61% (0.7 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 423.26; Masa observada: 424.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.065 min).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 154(e) (0.7 g, 1.65 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.41 g, 1.98 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.19 g, 0.165 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.35 g, 3.3 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para

proporcionar el producto en un rendimiento del 64% (0.45 g). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.55 (dt, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 424.45; Masa observada: 425.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.23 min).

Ejemplo 155.

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

a) N-(3-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (5 g, 19.3 mmol) en DMF (50 ml) se agregaron 1,2,4-triazol (3.3 g, 48.25 mmol, 2.5 eq.), óxido de cobre (I) (0.56 g, 3.86 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de cesio (12.5 g, 38.6 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (4.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 247.21; Masa observada: 248.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.257 min).

b) N-(3-amino-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 155(a) (4.1 g, 16.6 mmol) en THF (50 ml) y metanol (10 ml) se agregaron cloruro de amonio (0.88 g, 16.6 mmol) y zinc (1.08 g, 16.6 mmol). La mezcla se agitó a RT durante la noche y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 94% (3.4 g).

c) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 155(b) (3.43 g, 15.67 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (3.4 g, 15.67 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.91 g, 15.67 mmol, 1.5 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 4% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (5.2 g).

d) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 155(c) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida (5.2 g, 12.5 mmol) en etanol (100 ml) se agregaron cloruro de calcio (2.78 g, 25 mmol, 2 eq.) y polvo de hierro (1.3 g, 25 mmol, 2 eq.) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 155(d) (4.84 g, 12.5 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 80°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (4.2 g).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 155(e) (100 mg, 0.25 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (62 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0.03 mmol, 0.12 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.53 g, 0.5 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 50% (50 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 4H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (dd, 1 H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 398.42; Masa observada: 399.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.13 min).

Ejemplo 156.

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

a) N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (2.1 g, 8.1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó bis(pinacolato)diboron (3.09 g, 12.15 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.066 g, 0.081 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (2.38 g, 24.3 mmol, 3 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (1.5 g).

b) N-(3-nitro-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 156(a) (2.8 g, 9.14 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-bromotiazol (1 g, 9.14 mmol, 1 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.74 g, 0.91 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.9

g, 18.2 mmol, 2 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (0.8 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 2.13 (s, 3H).

c) N-(3-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 156(b) (0.8 g, 3.03 mmol) en metanol (25 ml) y acetato de etilo (10 ml) se agregó 10% Pd/C (300 mg, 0.1 eq.) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 71% (0.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.83 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.45 (br s, 2H), 2.03 (s, 3H).

d) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 156(c) (0.5

g, 2.14 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.47 g, 2.14 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.19 g, 3.21 mmol, 1.5 eq.) en DMF se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 24% (0.22 g).

e) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 156(d) (0.22 g, 0.507 mmol) en THF (15 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.11 g, 2.02 mmol, 4 eq.) en agua (5 ml) y zinc (0.13 g, 2.02 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante la noche y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 83% (0.17 g).

f) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 156(e) (0.17 g, 0.42 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 80°C

durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (0.15 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

g) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 156(f) (0.2 g, 0.48 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.15 g, 0.73 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.11 g, 0.096 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.1 g, 0.96 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 1.5% (3 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.20-8.11(m, 2H), 8.05-7.82 (m, 5H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12

(s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 414.48; Masa observada: 415.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.31 min).

Ejemplo 157.

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

a) N-(3-nitro-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (0.38 g, 1.48 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-(fenilsulfonil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0.68 g, 1.77 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.12 g, 0.148 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.47 g, 4.45 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 77% (0.5 g).

b) N-(3-amino-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 157(a) (1

g, 2.29 mmol) en metanol (10 ml) se agregó 10% de Pd/C (100 mg, 0.1 eq.) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 89% (0.83 g).

c) N-(3-(4-bromo-2-nitrofenilamino)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 157(b) (0.83 g, 2.04 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.45 g, 2.04 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.12 g, 2.04 mmol, 1.0 eq.) en DMF (10 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 48% (0.6 g).

d) N-(3-(2-amino-4-bromofenilamino)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 157(c) (0.61 g, 1 mmol) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.53 g, 10 mmol,

10 eq.) en agua (5 ml) y zinc (0.63 g, 10 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 70% (0.4 g).

e) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 157(d) (0.4 g, 0.7 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 min. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 73% (0.3 g).

f) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 157(e) (0.3 g, 0.5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.13 g, 0.62 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante

otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.057 g, 0.05 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.16 g, 1.54 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 100% (0.29 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 586.66; Masa observada: 587.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.53 min).

g) N-(3-(1H-indol-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 157(f) (0.3 g, 0.5 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó carbonato de cesio (0.33 g, 1 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 7% (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.52 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-7.89 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 446.50; Masa observada: 447.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.55 min).

Ejemplo 158.

N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

a) N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-nitrofenil)acetamida

Una solución de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (1 g, 3.86 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido (6-metoxipiridin-3-il)boronico (0.77 g, 5.0 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.630 g, 0.77 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.23 g, 11.58 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 81% (0.9 g).

b) N-(3-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 158(a) (0.9 g, 3.13 mmol) en metanol (50 ml) se agregó 10% Pd/C (250 mg) y el recipiente de reacción se purgó con gas de nitrógeno durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con un globo de H_2 durante un periodo de 4 h. La mezcla se filtró a través de

una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 99% (0.8 g).

c) N-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 158(b) (0.8 g, 3.11 mmol), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (0.68 g, 3.11 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.18 g, 3.111 mmol, 1.0 eq.) en DMF (5 ml) se calentó a 90°C durante 20 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 457.28; Masa observada: 458.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.71 min).

d) N-(3-((2-amino-4-bromofenil)amino)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 158(c) (0.3 g, 0.66 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se agregaron cloruro de calcio (0.73 g, 6.6 mmol, 10 eq.) y polvo de hierro (0.36 g, 6.6 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se

extrajo por destilación y el residuo crudo se utilizó directamente para el siguiente paso.

e) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 158(d) (0.26 g, 0.61 mmol) y ácido fórmico (5 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 10% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (0.23 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 437.29; Masa observada: 438.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

f) N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 158(e) (0.22 g, 0.5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.11

g, 0.55 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.116 g, 0.1 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.16 g, 1.5 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 18% (40 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.1-8.04 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 438.48; Masa observada: 439.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.4 min).

Ejemplo 159.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)propionamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (0.5 g, 1.3 mmol) en DMF (10 ml) se agregó HATU (0.98 g, 2.6 mmol, 2.0 eq.) seguida por DIPEA (0.5 g, 3.9 mmol, 3 eq.) y ácido propiónico (0.19 g, 2.6 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó durante 4 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 9% (50 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 8.9-8.8 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2

(s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 6.6-6.52 (s, 1H), 2.4 (cuarteto, 2H), 1.15 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.58 min).

Ejemplo 160.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 159. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.12 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 457.47; Masa observada: 458.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.6 min).

Ejemplo 161.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 159. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),

8.57 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.74 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.87 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 455.46; Masa observada: 456.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.58 min).

Ejemplo 162.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 159. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 471.5; Masa observada: 472.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.68 min).

Ejemplo 163.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (0.1 g, 0.26 mmol) en DMF (3 ml) se agregó EDC (74 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.), HOBt (70 mg, 0.52 mmol, 2 eq.) seguida por DIPEA

(0.1 g, 0.77 mmol, 3 eq.) y ácido 2-morfolinacético (Ejemplo intermediario 10) (56 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h y luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (36 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.57 (s, 1H),7.49-7.40 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.66 (t, 4H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.21 (s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 514.53; Masa observada: 515.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.53 min).

Ejemplo 164.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e) (0.7 g, 1.8 mmol), 4-azido-1-metilpiperidina (0.3 g, 2.17 mmol, 1.2 eq.), ascorbato de sodio (0.35 g, 1.8 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (0.22 g, 0.9 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, DCM y agua (1:1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se

recristalizó a partir de dietiléter para proporcionar el producto en un rendimiento del 71% (0.67 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 2.12 (m, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.57; Masa observada: 528.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.19 min).

Ejemplo 165.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

a) 2',4'-difluoro-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 164 (0.48 g, 0.91 mmol) en 6 N HCl (10 ml) se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla se inactivó con solución de $NaHCO_3$ y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (0.12 g).

b) N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 165(a) (60 mg, 0.123 mmol) en DCM (2 ml) se agregó piridina (19 mg, 0.246 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (19 mg, 0.148 mmol, 1.2 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (utilizando 2% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (9 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 577.65; Masa observada: 578.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.42 min).

Ejemplo 166.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 164 utilizando los procedimientos del Ejemplo 165 y cloruro de ciclopropansulfonilo. LC-MS (ESI): Masa calculada: 553.61; Masa observada: 554.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.57 min).

Ejemplo 167.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo intermediario 12 utilizando el procedimiento del Ejemplo 8. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 471.5; Masa observada: 471.6 $[M+H]^+$ (rt: 1.4 min).

Ejemplo 168.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(5-((4-acetil-2-nitrofenil)amino)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (0.6 g, 2.28 mmol), 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona (0.4 g, 2.28 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.26 g, 4.56 mmol, 2.0 eq.) en DMF se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 1% de metanol

en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (0.66 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

b) (E)-N-(5-((4-(3-(dimetilamino)acryloil)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 168(a) (0.66 g, 1.55 mmol) en DMF (4 ml) y etanol (4 ml) se agregó DMF dimetilacetal (7 ml) y se agitó a 110°C durante 12 h. La mezcla se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (0.66 g) que se utilizó directamente para el siguiente paso.

c) N-(2',4'-difluoro-5-((4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-nitrofenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 168(b) (0.66 g, 1.37 mmol) en etanol (15 ml) se agregó metilhidrazina (7 ml) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla se inactivó con agua enfriada y el sólido formado se

filtró, se lavó con agua y se utilizó para el siguiente paso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.30-7.14 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

d) N-(5-((2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 168(c) (0.5 g, 1.07 mmol) en THF (20 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.23 g, 4.28 mmol, 4 eq.) en agua (10 ml) y zinc (0.28 g, 4.28 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 65% (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 433.45; Masa observada: 434.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.49 min).

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

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 168(d) (0.3 g, 0.69 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 100°C durante

2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se extrajo con en acetato de etilo. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 9% (28 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 443.7 $[M+H]^+$ (RT: 1.37 min).

Ejemplo 169.

N-(5-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(5-((4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 22(a) (200 mg, 0.49 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se agregó etilendiamina (0.036 ml, 0.54 mmol, 1.1 eq.) seguida por *N*-bromosuccinimida (95 mg, 0.54 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó

cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 20% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 50% (0.11 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 451.43; Masa observada: 452.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.63 min).

b) N-(5-((2-amino-4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 169(a) (0.11 g, 0.23 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (50 mg, 0.93 mmol, 4 eq.) en agua (10 ml) y zinc (60 mg, 0.93 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 88% (85 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 421.44; Masa observada: 422.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.49 min).

c) N-(5-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 169(b) (80 mg, 0.19 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 100°C durante 4 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el

producto crudo se extrajo con en acetato de etilo. El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H),7.96 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.6 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 2.06 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 431.44; Masa observada: 432.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.36 min).

Ejemplo 170.

N-(4'-fluoro-5-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se sintetizó utilizando los procedimientos del Ejemplo 53. LC-MS (ESI): Masa calculada: 440.44; Masa observada: 441.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.57 min).

Ejemplo 171.

N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 87(g) (1.5 g, 3.8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 ml), el compuesto del Ejemplo intermediario 13 (1.68 g, 7.59 mmol, 2 eq.), carbonato de sodio (1 g, 9.5 mmol, 2.5 eq.) y agua (4 ml) se

agregaron y la mezcla se desgasificó durante 15 min (burbujeo de N2). $Pd(PPh_3)_4$ (0.9 g, 0.76 mmol, 0.2 eq.) se agregó y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó cromatografía en columna para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 74% (1.15 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 410.47; Masa observada: 411.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.11 min).

Ejemplo 172.

N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

a) 3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

Una mezcla de NaOH al 20% (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 171 (0.9 g, 2.12 mmol) en 25 ml de etanol se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en un

rendimiento del 78% (0.7 g).

b) N-(3-(5-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 172(a) (75 mg, 0.2 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron piridina (0.5 ml) y cloruro de etansulfonilo (52 mg, 0.4 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. la piridina se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 25% (23 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 2H),7.69-7.61 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 4H), 6.33 (s, 2H), 4.15 (cuarteto, 2H), 3.16 (cuarteto, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 460.55; Masa observada: 461.18 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

Ejemplo 173.

N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo intermediario 12 utilizando el procedimiento del Ejemplo 171. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.40 (s, 1H), 8.67

(s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 424.5; Masa observada: 425.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 min).

Ejemplo 174.

N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)metansulfonamida

a) 3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)anilina

Una mezcla de NaOH al 20% (5 ml) y el compuesto del Ejemplo 173 (1 g, 2.43 mmol) en 25 ml etanol se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (25 ml). El solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 93% (0.75 g).

b) N-(3-(5-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 174(a)

(100 mg, 0.26 mmol) en DCM (1 ml) se agregaron piridina (0.5 ml) y cloruro de etansulfonilo (60 mg, 0.52 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La piridina se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 8% (10 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.65-4.51 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.55 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.0; Masa observada: 460.55 $[M+H]^+$ (rt: 1.44 min).

Ejemplo 175.

N-(3-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(1H-pirrol-1-il)fenil)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 173 utilizando el procedimiento del Ejemplo 174. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.30 (cuarteto, 2H), 1.56-1.54 (d, 6H), 1.38 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 474.58; Masa observada: 475.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.50 min).

Ejemplo 176.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propionamida

A una solución de ácido propiónico (20 mg, 0.274 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HATU (155 mg, 0.41 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 0.5 h. Se agregaron el compuesto del Ejemplo 132(a) (110 mg, 0.274 mmol) y DIPEA (0.15 ml, 0.821 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua para obtener un precipitado que se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto (14 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.33-8.31 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (cuarteto, 2H), 1.11 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 458.46; Masa observada: 459.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.44 min).

Ejemplo 177.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamida

El compuesto se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 176. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.25 (m. 1H), 3.89 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.84 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 470.4; Masa observada: 471.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

Ejemplo 178.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(6-fluoropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 131(c) (330 mg, 0.75 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido (6-fluoropiridin-3-il)boronico (130 mg, 0.9 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron Pd(dppf)Cl_2 (120 mg, 0.15 mmol, 0.2 eq.) y carbonato de sodio acuoso (290 mg, 2.7 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el

producto. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.40 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (dt, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.47-7.26 (m, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 459.4; Masa observada: 460.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.53 min).

Ejemplo 179.

N-(5-(6-(1H-pirazol-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 148 iniciando a partir de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (0.8 g, 3.089 mmol) y ácido 2-Fluoro-4-metoxifenil)borónico (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.64 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 442.45; Masa observada: 443.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 180.

N-(2'-fluoro-4'-metoxi-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 179(e) (250

mg, 0.549 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (137 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (63 mg, 0.0549 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (117 mg, 1.1 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (225 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 456.47; Masa observada: 456.6 $[M+H]^+$ (rt: 1.07 min).

Ejemplo 181.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(2′,4′-difluoro-5-((5-iodo-3-nitropiridin-2-il)amino)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (2.58 g, 9.85 mmol), 2-cloro-5-iodo-3-nitropiridina del Ejemplo

intermediario 14 (2.8 g, 9.85 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.57 g, 9.85 mmol, 1.0 eq.) en DMF (30 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 40% (2.0 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 510.2; Masa observada: 510.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.75 min).

b) N-(5-((3-amino-5-iodopiridin-2-il)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 181(a) (0.5 g, 0.98 mmol) en THF (30 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.2 g, 3.92 mmol, 4 eq.) en agua (15 ml) y zinc (0.25 g, 3.92 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 3 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 64% (0.3 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 7.99 (s ,1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50

(cuarteto, 1H) 7.43 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.2; Masa observada: 481.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.53 min).

c) N-(2',4'-difluoro-5-(6-iodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 181(b) (3.12 g, 1.5 g) y ácido fórmico (15 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. el ácido fórmico luego se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 92% (1.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.2; Masa observada: 491.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.60 min).

d) N-(2',4'-difluoro-5-(6-((trimetilsilil)etinil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 181(c) (1.6

g, 3.265 mmol) en DMF-Et_3N (1:1; 60 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 15 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.18 g, 0.163 mmol, 0.05 eq.), ioduro de cobre (I) (62 mg, 0.326 mmol, 0.1 eq.) y etiniltrimetilsilano (0.38 g, 3.91mmol, 1.2 eq.) secuencialmente y la mezcla se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 73% (1.1 g). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.27 (s, 9H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 460.55; Masa observada: 461.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.83 min).

e) N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 181(d) (1.1 g, 2.4 mmol) en THF a 0°C se agregó TBAF (1 M en THF; 0.6 ml, 2.4 mmol, 1.0 eq.) y la mezcla se agitó durante 0.5 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de sílice y se destiló para proporcionar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 5%

de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 86% (0.8 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.07 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 388.3; Masa observada: 389.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.49 min).

f) N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 181(e) (0.5 g, 1.28 mmol), 4-azido-1-metilpiperidina del Ejemplo intermediario 11 (0.21 g, 1.54 mmol, 1.2 eq.), ascorbato de sodio (0.25 g, 1.28 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (0.16 g, 0.6 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, DCM y agua (2:5:2, 9 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 74% (0.5 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCI_3$): δ 8.94 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.05-7.49 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 4H), 2.62 (s, 3H),

2.44-2.39 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 558.50; Masa observada: 529.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.39 min).

Ejemplo 182.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

a) 2',4'-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina

El compuesto del Ejemplo 181 (0.4 g, 0.757 mmol) se agregó a HCl 6N acuoso (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 10% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 30% (0.11 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 486.52; Masa observada: 487.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

b) N-(2’,4’-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 182(a) (55 mg, 0.113 mmol) en DCM se agregó piridina (17 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (17 mg, 0.135 mmol, 1.2 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 46% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 9 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.28-2.24 (cuarteto, 2H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.03 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 578.64; Masa observada: 578.9 $[M+H]^+$ (RT: 0.11 min).

Ejemplo 183.

N-(2’,4’-difluoro-5-(6-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de ácido ciclopropancarboxílico (14

mg, 0.169 mmol, 1.5 eq.) en DMF (2 ml) se agregó HATU (90 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 0.5 h. Se agregaron el compuesto del Ejemplo 182(a) (55 mg, 0.113 mmol) y DIPEA (45 mg, 0.339 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua para obtener un precipitado que se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 0.83 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 554.59; Masa observada: 554.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.183 min).

Ejemplo 184.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

a) 5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 152 (2.1 g, 4.895 mmol) en etanol (50 ml) se agregó una solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C

durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (1.6 g).

b) N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 184(a) (50 mg, 0.129 mmol) en DCM se agregó piridina (20 mg, 0.258 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (18 mg, 0.155 mmol, 1.2 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 50% (30 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 465.48; Masa observada: 466.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 min).

Ejemplo 185.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 152 utilizando el procedimiento del Ejemplo 184. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76 (t, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (t, 2H), 6.56 (t, 1H), 2.40 (cuarteto, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.51 min).

Ejemplo 186.

N-(2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

a) 2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 151 (2.0 g, 4.514 mmol) en etanol (50 ml) se agregó una solución acuosa al 10% de NaOH (2.5 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 99% (1.8 g).

b) N-(2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 186(a) (50

mg, 0.124 mmol) en DCM se agregó piridina (20 mg, 0.258 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (29 mg, 0.155 mmol, 2.0 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.66-7.57 (m, 5H), 7.36-7.30 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.50; Masa observada: 480.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.27min).

Ejemplo 187.

N-(2',6'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 151 utilizando el procedimiento del Ejemplo 186. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (cuarteto, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.3; Masa observada: 494.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

Ejemplo 188.

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

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 148 iniciando a partir de *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (0.8 g, 3.089 mmol) y ácido 4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.47 -7.44 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.93 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 455.48; Masa observada: 456.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.13 min).

Ejemplo 189.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) *N*-(2'-fluoro-4'-metoxi-5-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(c) (0.8 g, 3.089 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxi-fenil)borónico (0.63 g, 3.71 mmol, 1.2 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(a) para proporcionar el producto en un rendimiento del 97% (0.91 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97

(s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

b) N-(5-amino-2’-fluoro-4’-metoxi-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(a) (0.9 g, 2.96 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(b) para proporcionar el producto en un rendimiento del 97% (790 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.91-6.78 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 274.3; Masa observada: 275.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.35 min).

c) N-(5-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-2’-fluoro-4’-metoxi-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(b) (3 g, 10.95 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(c) para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 93% (4.82 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 474.3; Masa observada: 476.01 $[M+H]^+$ (rt: 1.85

min).

d) N-(5-((2-amino-4-bromofenil)amino)-2’-fluoro-4’-metoxi-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(c) (4.8 g, 10.13 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(d) para proporcionar el producto en un rendimiento del 93% (4.12 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.98-6.82 (m, 5H), 6.63 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 444.30; Masa observada: 441.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 min).

e) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’-fluoro-4’-metoxi-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(d) (4 g, 9 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(e) para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (3.8 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (t, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.01-6.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 454.3.30; Masa observada: 456.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.68 min).

f) N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′-fluoro-4′-metoxi-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(e) (0.8 g, 1.76 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(f) para proporcionar el producto en un rendimiento del 71% (0.55 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 441.4; Masa observada: 442.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.44 min).

Ejemplo 190.

N-(2′-fluoro-4′-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 189(e) (0.25 g, 0.55 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.14 g, 0.66 mmol, 1.2eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (63 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.12 g, 1.1 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo

crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (0.23 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 445.4; Masa observada: 455.7 $[M+H]^+$ (rt: 0.75 min).

Ejemplo 191.

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

a) 5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 189(e) (2.5 g, 5.5 mmol) en etanol (50 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (2 g, 50 mmol, 9 eq.) y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente luego se extrajo por destilación para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 92% (2.1 g).

b) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 191(a) (0.8 g, 1.94 mmol) en DCM se agregó piridina (0.8 ml, 10.12 mmol) seguida por cloruro de ciclopropansulfonilo (0.326 g, 2.33 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 4% de metanol en DCM) para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (0.8 g).

c) N-(2'-fluoro-4'-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 191(b) (150 mg, 0.295 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 148(f) para proporcionar el producto en un rendimiento del 41% (45 mg). H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 8.94 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.64-7.560 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.02 (d, 4H) ;LC-MS (ESI); Masa calculada: 517.57:

Masa observada: 518.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 192.

Ácido ciclopropansulfónico {2'-fluoro-4'-metoxi-5-[5-(1H-pirazol-4-il)-benzoimidazol-1-il]-bifenil-3-il}-amida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 189(e) utilizando procedimiento del Ejemplo 2 y cloruro de ciclopropansulfonilo y se siguió el procedimiento del Ejemplo 148(f). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 10.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64-7.60 (t, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.02 (d, 4H) ;LC-MS (ESI): Masa calculada: 503.55; Masa observada: 503.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.24 min).

Ejemplo 193.

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

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 168(e) (0.6 g, 1.35 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 186(a) para proporcionar el producto en un

rendimiento del 70% (0.38 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 401.41; Masa observada: 402.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.198 min).

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 193(a) (85 mg, 0.211 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 186(b) para proporcionar el producto en un rendimiento del 35% (34 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.51-7.49(m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 min).

Ejemplo 194.

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

a) N-(2',4'-difluoro-5-((2-nitro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 17(c) (0.67 g, 1.31 mmol) en DMF (2 ml) se agregaron 1,2,4-triazol

(0.136 g, 1.95 mmol, 1.5 eq.), óxido de cobre (I) (0.188 g, 1.31 mmol, 1 eq.) y carbonato de cesio (0.85 g, 2.62 mmol, 2 eq.) y luego la mezcla se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 70% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 68% (0.4 g).

b) N-(5-((2-amino-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)amino)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 194(a) (0.4 g, 0.88 mmol) en ácido acético (10 ml) a 80°C se agregó polvo de hierro (0.12 g, 2.2 mmol, 2.5 eq) en porciones lentamente durante un periodo de 10 min (advertencia: reacción bastante exotérmica). Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h y se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua fría para obtener un sólido que se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 67.5% (0.25 g).

c) N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 194(b) (0.250 g, 0.595 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. El producto crudo material se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 29% (75 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (m, 1 H), 7.88-7.87 (m, 3H), 7.8-7.7(m, 3H), 7.55(s, 1H), 7.5-7.4(m, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 2.12(s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 430.41; Masa observada: 430.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.17 min).

Ejemplo 195.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 194(c) (0.26 g, 0.6 mmol) en etanol (5 ml) se agregó una solución HCl 1:1 (3 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. La

mezcla se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 56% (0.13 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 388.37; Masa observada: 388.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.5 min).

b) N-(5-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 195(a) (65 mg, 0.167 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 186(b) y cloruro de etansulfonilo (32 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (12 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (br s, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 3.32 (q, 2H),1.27-1.24 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.49; Masa observada: 480.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.41 min).

Ejemplo 196.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 195(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 195.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (br s, 1H), 9.35 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.61-7.46 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 3.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 466.46; Masa observada: 467.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.71 min).

Ejemplo 197.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 195(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 195 y cloruro de ciclopropansulfonilo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.40 (br s, 1H), 9.45 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.65-7.48 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 2.96-2.9(m, 1H), 1.04-1.0(m, 4H);LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.5; Masa observada: 493.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 198.

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 195(a) (50 mg, 0.128 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido propiónico (14 mg, 0.192 mmol, 1.5 eq.). Se agregó HATU (73 mg, 0.192 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 6 h. La mezcla se

inactivó con agua enfriada y el precipitado se recolectó para proporcionar el producto en un rendimiento del 26% (15 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.7-7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 2.52-2.46(q, 2H), 1.27-1.23(t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 444.44; Masa observada: 445.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.35 min).

Ejemplo 199.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 17(c**)** utilizando los procedimientos del Ejemplo 194 y 1,2,3-triazol. ^{1}H NMR, 300 MHz: (DMSO-d_6): δ10.37 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.11-8.08(m, 3H), 7.98-7.9 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.55 (m, 1H),7.5-7.42(m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 430.41; Masa observada: 431.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.53 min).

Ejemplo 200.

N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

a) 5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(h) (20 g, 45.2 mmol) en etanol (250 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (5 g, 125 mmol, 2.75 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 99% (18 g).

b) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(a) (3.0 g, 7.5 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 186(b) y cloruro de etansulfonilo (4 g, 30.7 mmol, 4 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (3.5 g).

c) N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 200(b) (2.5 g, 5.08 mmol) en 1,2-dimetoxietano (75 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.18 g, 6.1 mmol, 1.2 eq.) agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.28g, 0.254 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de sodio acuoso (1.0 g, 9.48 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 30% (0.7 g). ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 8.20 (bs, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.62 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 3.31 (q, 2H), 1.27 (t, 3H) LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.22 min).

d) N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 200(c) (50 mg, 0.104 mmol) en DCM se agregó piridina (0.5 ml, 6.32 mmol)

seguida por cloruro de ciclopropansulfonilo (22 mg, 0.139 mmol, 1.5 eq.). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 89% (40 mg). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 10.36 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 3.30 (q, 2H), 3.20-3.18 (m, 1H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 7H) LC-MS (ESI): Masa calculada: 583.63; Masa observada: 584.1 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.62 min).

Ejemplo 201.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(pirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c). H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ = 9.10 (bs, 4H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.97-7.82 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H),3.25(m, 2H), 1.28 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 419.51; Masa observada: 492.1 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 202.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c). H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ = 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, 2H), 8.44 (d, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.11-7.04 (dt, 1H), 3.21 (q, 2H), 1.33 (t, 3H) ;LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.52; Masa observada: 490.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.37 min).

Ejemplo 203.

N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto de of Ejemplo 200(a) (15 g, 37.5 mmoles) utilizando el procedimiento del Ejemplo 186(b) y cloruro de ciclopropansulfonilo (10 ml, 56.25 mmol, 1.5 eq.) seguida por el procedimiento del Ejemplo 200(c) para proporcionar el producto en un rendimiento del 40% (36 mg).^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 10.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 1.05 (d, 5H) ppm. LC-MS (ESI): Masa calculada: 491.51; Masa observada:

492.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 min).

Ejemplo 204.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 167 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2 y cloruro de ciclopropansulfonilo. H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H);LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.59; Masa observada: 534.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 min).

Ejemplo 205.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamida

a) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 200(a) (250 mg, 0.625 mmol) en DCM se agregó TEA (0.5 ml, 3.46 mmol, 5.5 eq.) seguido por cloruro de 2-metoxiacetilo (81 mg, 0.75

mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 20% de acetato de etilo en hexano un rendimiento del 68% (200 mg).

b) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxiacetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 205(a) (100 mg, 0.212 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (70 mg, 0.297mmol, 1.4 eq.) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 57% (60 mg). H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55-7.52 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 501.53; Masa observada: 502.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 206.

N-(5-(5-(1-acetil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 203 (50 mg, 0.101 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TEA (0.1 ml, 0.69 mmol, 6.9 eq.) seguida por cloruro de acetilo (12 mg, 0.142 mmol, 1.4 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 74% (40 mg). H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 8.93 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.58 (bs, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.01 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.55; Masa observada: 534.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 207.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 203 (50

mg, 0.101 mmol) en DCM se agregó piridina (16 mg, 0.202 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (14 mg, 0.122 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (40 mg). H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 10.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.30-7.29 (dt, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 1.04-1.02 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 569.6; Masa observada: 569.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.64 min).

Ejemplo 208.

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

a) N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución del compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(a) (3.0 g, 7.5 mmol) en DCM se agregó piridina (5 ml, 63.2 mmol, 8.4 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (1.3 g, 11.25 mmol, 1.5 eq.). La

mezcla se agitó durante 1 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (3.5 g).

b) N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 208(a) (100 mg, 0.209 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (82 mg, 0.313 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 33% (30 mg). H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.20 (dt, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.59; Masa observada: 534.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.12 min).

Ejemplo 209.

N-(2',6'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamida

a) N-(5-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución de N-(5-amino-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (1.4 g, 6.1 mmol), 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1.6 g, 6.1 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.53 g, 9.0 mmol, 1.5 eq.) en DMF (8 ml) se calentó a 110°C durante 4 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 28% (0.8 g).

b) N-(5-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 209(a) (0.8 g, 1.73 mmol) en THF (25 ml) y metanol (5 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.37 g, 6.92 mmol, 4 eq.) en agua (5 ml) y zinc (0.45 g, 6.92 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a RT durante 1 h y se filtró. El filtrado

se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (0.6 g).

c) N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 209(b) (0.6 g, 1.38 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 80°C durante 1 h. el ácido fórmico luego se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación y lavado con hexano proporcionaron el material crudo para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 98% (0.5 g).

d) N-(2',6'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 209(c) (1.3 g, 2.94 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.91 g, 4.41 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto del título en una proporción

del 61% (0.8 g).

e) 2’,6’-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1’-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 209(d) (0.8 g, 1.8 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (0.2g, 5.4 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua cuando se precipitó el sólido. Éste se purificó utilizando cromatografía en columna de alúmina básica utilizando metanol al 2% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto en un rendimiento del 20% (0.15 g).

f) N-(2’,6’-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 209(e) (15 mg, 0.37 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido ciclopropancarboxílico (40 mg, 0.55 mmol). Se agregó HATU (200 mg, 0.55 mmol) y se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua enfriada y el precipitado se recolectó y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 10% (17 mg). ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.7 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73-8.72 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35-8.34 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.51 (m 1H), 7.31-7.27(t, 2H), 3.89(s, 3H),1.86-1.83 (m, 1H), 0.85-0.84 (d,4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 470.47; Masa observada: 471.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.43 min).

Ejemplo 210.

Diamida 3-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

a) Diamida 3-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfúrico

A una solución del compuesto del Ejemplo 200(a) (4.0 g, 10.0 mmol) en DCM (50 ml) se agregó piridina (5 ml, 63.29 mmol, 6.3 eq.) seguida por cloruro de dimetilsulfamoilo (2.0 g, 14.0 mmol, 1.4 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de metanol en DCM) para proporcionar el producto del título deseado en un rendimiento del 81% (4.1 g).

b) 3-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfuric diamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 210(a) (200 mg, 0.394 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (121 mg, 0.383 mmol, 1.3 eq.) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 23% (50 mg). H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 10.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.34-7.24 (dt, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.47 (d, 6H) ; LC-MS (ESI); Masa calculada: 536.6: Masa observada: 537.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.57 min).

Ejemplo 211.

Diamida de 3-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 210(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c) y 2-(benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ

10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 5 H), 7.48-7.43 (m, 2 H), 7.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 1.3 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 611.66; Masa observada: 612.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.87 min).

Ejemplo 212.

Diamida de 2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

A una solución del compuesto del Ejemplo 211 (250 mg, 0.391 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó TFA (0.2 ml) y se calentó a 70°C durante 2 h. La masa de reacción se concentró completamente y el producto crudo material se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 70% (80 mg) ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 8.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.70-7.62 (d, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29 (dt, 1H), 6.47 (d, 1H), 2.80 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 521.54; Masa observada: 522.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.87 min).

Ejemplo 213.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(5-(6-(1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir de *N*-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida (2.1 g, 4.74 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) para proporcionar el producto del título deseado en un rendimiento del 95% (1.9 g).

b) N-(5-(6-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 213(a) (50 mg, 0.125 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(d) para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (20 mg). H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 8.80 (dd, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H) ppm: Masa

calculada:534.54 ; Masa observada: 534.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 214.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 213(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(d). H-NMR (400 MHz, DMSO-D6+D2O) δ = 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.69-8.68 (m, 2H), 8.31 (t, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.29 (dt, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.5; Masa observada: 508.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 215.

N-(5-(6-(1-(etilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 213(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(d). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ = 10.41 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.47 (dt, 1H), 7.28 (dt, 1H),

3.77 (q, 2H), 1.16 (t, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 522.53; Masa observada: 523.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.56 min).

Ejemplo 216.

Diamida de N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

a) Diamida de *N*-(2',4'-difluoro-5-((6-bromo)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfúrico

A una solución de *N*-(2',4'-difluoro-5-((6-bromo)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amina (3.0 g, 7.48 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (3 ml, 37.9 mmol, 2 eq.) seguida por cloruro de dimetilsulfamoilo (1.6 g, 11.22 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 55% (2.1 g).

b) Diamida de N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 216(a) (150 mg, 0.295 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 41% (45 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (s, 6H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 509.53: Masa observada: 510.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.49 min).

Ejemplo 217.

Diamida de N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 216(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 10.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H),

7.32-7.24 (dt, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.48 (s, 6H);LC-MS (ESI): Masa calculada: 537.58; Masa observada: 538.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.62 min).

Ejemplo 218.

Dimetil de N-(2',4'-difluoro-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

a) Diamida de *N*-(2',4'-difluoro-5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfúrico

Una solución del compuesto del Ejemplo 216(a) (300 mg, 0.59 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-(benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (220 mg, 0.708 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.0295 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de sodio acuoso (125 mg, 1.179 mmol, 2.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 69% (250 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64

(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25-8.2 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 2H), 7.5-7.25 (m, 1H), 7.08-7.0 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.81(s, 6H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 614.2: Masa observada: 613.2 $[M-H]^+$ (rt: 1.4 min).

b) Diamida de N-(2',4'-difluoro-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,N'-dimetilsulfúrico

A una solución del compuesto del Ejemplo 218(a) (240 mg, 0.391 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó TFA (0.8 ml) y se calentó a 70°C durante 2 h. La base de reacción se concentró completamente y el producto crudo material se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 50% (80 mg). H-NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ = 10.40 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32-7.26 (dt, 1H), 6.48 (d, 1H), 2.81 (s, 6H); LC-MS (ESI); Masa calculada: 522.53: Masa observada: 523.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 219.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) (0.2 g, 0.452 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 55.79% (0.13 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.42 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.24-4.18 (t, 2H),2.155 (s, 3H), 1.98-1.92 (s, 2H), Masa calculada: 515.55; Masa observada: 516.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.2 min).

Ejemplo 220.

N-(4'-fluoro-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (0.07 g, 0.164 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 2-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (0.092 g, 0.329

mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 22.2% (0.018 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (t, 2H), 4.48 (s, 1H); 4.26 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 1.91 (m, 2H);1.15(s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 497.56 Masa observada: 497.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.9 min).

Ejemplo 221.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.541-8.53 (d, 1H), 8.14-8.11 (d, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.56(s, 1H), 7.48-7.46 (t, 1H),2.155 (s, 3H), 2.12(s, 3H), Masa calculada: 458.43; Masa observada: 459.2$[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 222.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 220.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.32 (s, 1H) 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.91 (d, 1H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H),2.25(s, 3H), 2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.69 min).

Ejemplo 223.

3-((2',4'-Difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (80 mg, 0.1995 mmol) en DCM se agregó TEA (40 mg, 0.399 mmol, 2.0 eq.) seguida por 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (32.9 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó durante 2 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 20% (20 mg) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.7(s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 1.4 (t, 3H), 3.45 (s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 515.51; Masa observada: 516.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.96 min).

Ejemplo 224.

Ácido 3-((2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropanoico

A una solución del compuesto del Ejemplo 223 (20 mg, 0.0388 mmol) en THF (10 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (4 mg, 0.0776 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 90% (25 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.7(s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.3 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 487.15; Masa observada: 488.0 $[M+H]^{+}$ (rt: 0.638 min).

Ejemplo 225.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) en DMF se agregó 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ácido acético (47 mg, 0.374, mmol, 1.5 eq.) seguido por HATU (189 mg, 0.498 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (96.5 mg, 0.74 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 71.4% (90 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.9(s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.3 (m, 1H) 4.12 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 510.17; Masa observada: 511.2 $[M+H]^{+}$ (rt: 0.386 min).

Ejemplo 226.

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

a) 2-Ciano-N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) en DMF se agregó ácido cianoacético (25.6 mg, 0.299 mmol,1.2 eq) seguida por HATU (184 mg, 0.485 mmol, 2.0 eq) y DIPEA (0.15ml, 0.74 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto en un rendimiento del 19% (80 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 468; Masa observada: 469.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.88 min).

b) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 226(a) (80 mg, 0.170 mmol) en DMF se agregó azida de sodio (11 mg, 0.170 mmol, 1. eq) seguida por cloruro de amonio (10 mg, 0.188

mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 6.8% (6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51(s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.12(s, 2H), 3.96 (s, 3H), ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 511.17; Masa observada: 512.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.874 min).

Ejemplo 227.

(3S,5R)-N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (80 mg, 0.2 mmol) en DCM se agregó fosgeno al 20% en tolueno (0.2 ml, 0.4 mmol, 2 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h y se eliminó el exceso de fosgeno mediante purgado con nitrógeno, seguido por la adición de 2,6-dimetilpiperazina (34 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para

proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 7% (7 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.72-7.65 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.2 (d, 2H), 3.1-3.0 (br, 2H),2.7-2.6 (t, 1H), 1.23-1.17 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 541.59; Masa observada: 542.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 228.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 227. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.72-7.65 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.57; Masa observada: 528.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 229.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 226. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.4 (br s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.72-7.70 (d, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.269 (m, 2H),1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 555.62; Masa observada: 556.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.75 min).

Ejemplo 230.

1-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (20 mg, 0.049 mmol) en DCM se agregó isocianato de furfurilo (7 mg, 0.059 mmol, 1.2 eq.) seguido por DIPEA (0.01 ml, 0.0747 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar

el producto en un rendimiento del 92% (24 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.95 (brS, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.32-4.31 (d, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 524.52; Masa observada: 525.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.75 min).

Ejemplo 231.

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

a) 4-(2-((2',4'-Difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) en DMF se agregó ácido 2-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (121 mg, 0.498 mmol, 2 eq.) seguido por HATU (190 mg, 0.498 mmol, 2 eq.) y DIPEA (0.17 ml, 0.996 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 25% (25 mg).

b) N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 231(a) (23 mg, 0.038 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se agregó TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se recristalizó a partir de dietiléter para proporcionar el producto en un rendimiento del 70% (18 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.9(s, 1H),7.75-7.7(m, 2H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.48-7.44(t, 1H),7.3-7.26 (t, 1H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.22; Masa observada: 528.1 $[M+H]^{+}$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 232.

(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)carbamato de metilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (60 mg, 0.15 mmol) en cloroformo (5 ml) a 0°C se agregaron cloroformiato de metilo (14 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) y piridina (0.024 ml, 0.3 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a RT durante

1 h y luego se inactivó con agua y se extrajo con cloroformo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 37% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.72 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 459.15; Masa observada: 460.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.94 min).

Ejemplo 233.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) **(**100 mg, 0.249 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 2-morfolinacético (54 mg, 0.373, mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 19% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H); 4.25 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.87-3.15 (m, 8H); LC-MS (ESI): Masa

calculada: 528.55 Masa observada: 529.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.38 min).

Ejemplo 234.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.27-7.23(t, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.05-2.99 (t, 2H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.40 (s, 1H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 526.58; Masa observada: 527.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.36 min).

Ejemplo 235.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.80

(s, 1H), 8.22. (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.70 (d, 1H),7.63-7.61 (m, 2H), 7.49-7.47 (t, 1H),7.31-7.29(t, 1H),4.34-4.32 (d,2H), 3.88 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 4H); Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.5 $[M+H]^+$ (rt: 0.28 min).

Ejemplo 236.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,3′-dihidro-[1,1′-bifenil]-3-il)-4-etilpiperazin-1-carboxamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 227. NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 9.53 (brs, 1H), 9.22(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (t, 2H). 7.77-7.72 (m, 3H), 7.63 (dd,1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.283 (dt,1H), 4.35 (d,2H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (d,3H), 3.24-3.18 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 1.26 (t, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 543.6; Masa observada: 543.2 $M+H]^+$ (rt: 0.224 min).

Ejemplo 237.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 132(a) (100 mg, 0.248 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético (35 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 7.08% (9 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80(s, 2H),3.29(t, 2H),2.14(t, 4H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 513.21; Masa observada: 514.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.27 min).

Ejemplo 238.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-morfolinoacetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, 4H), 2.50 (t, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 529.20; Masa observada: 530.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.23 min).

Ejemplo 239.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.0 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.43 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (t, 4H), 1.80-1.69 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.57;Masa observada: 528.6 $[M+H]^+$ (rt: 0.32 min).

Ejemplo 240.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidin-4-carboxamida

a) 4-((2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (100 mg, 0.248 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-

piperidin-4-carboxílico (56 mg, 0.248 mmol, 2 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 26.3% (40 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 513.21; Masa observada: 514.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.68 min).

b) N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidin-4-carboxamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 240(a) (30 mg, 0.0489 mmol) en DCM se agregó TFA (1 ml) y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 98% (25 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.40-8.35 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.34 (d, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.01-1.98 (d,2H), 1.85-1.77 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 513.21; Masa observada: 514.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.68 min).

Ejemplo 241.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.9 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 511.49; Masa observada: 512.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.01min).

Ejemplo 242.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (100 mg, 0.248 mmol) en DCM se agregó fosgeno al 20% (73.4 mg, 0.748 mmol, 3eq) seguida por 1-etilpiperazina (28.3 mg, 0.248 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 5.9% (8 mg). ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 9.13 (s, 2H), 8.90 (1, 1H), 8.70-8.69 (d, 1H), 8.40-8.39(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.28-7.22 (m 1H), 4.32-4.29 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.24; Masa observada: 543.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.67 min).

Ejemplo 243.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1, 1′-bifenil]-3-il)acrilamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (60 mg, 0.1492 mmol) en DCM se agregó TEA (30 mg, 0.298 mmol, 2.0 eq) seguida por cloruro de acriloilo (16.1 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó durante 4 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 41% (28 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.7 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.754 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.069 (d, 2H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 456.15; Masa observada: 457.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.456 min).

Ejemplo 244.

Diamida *N*-ciclopropil-*N'*-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-sulfúrico

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (60 mg, 0.149 mmol) en piridina se agregó N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (49 mg, 0.238 mmol, 1.6 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 19.4% (15 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77(t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 521.14; Masa observada: 522.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.480 min).

Ejemplo 245.

Diamida de *N*-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N'*-(furan-2-ilmetil)sulfúrica

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a)

(100 mg, 0.248 mmol) en piridina se agregó N-(furan-2-ilmetil)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (97 mg, 0.398 mmol, 1.6 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 18% (25 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 6.23 (d 1H), 4.10-4.09 (d,2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 561.14; Masa observada: 562.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.513 min).

Ejemplo 246.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) (4-(3-(5-acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto Ejemplo 131(c) utilizando el procedimiento del Ejemplo 131(d).

b) N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 246(a) (0.2 g, 0.359 mmol) en DCM (5 ml) se agregó (1.2 ml) de TFA a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 17.7% (0.29 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.70-8.69. (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (m, 2H),7.52 (m, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); Masa calculada: 456.48; Masa observada: 457.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.19 min).

Ejemplo 247.

N-(2’,4’-difluoro-5-(6-(tiazol-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 131(c) **(**100 mg, 0.225 mmol) en THF (6 ml) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y bromuro de tiazol-2-ilzinc (II) (155m g, 0.677 mmol, 3.0 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 25% (25 mg). ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-D6): δ 10.42 (s, 1H), 9.08 (d,2H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 447.46; Masa observada: 448.0 $[M+H]^+$

Ejemplo 248.

N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto de ejemplo 131(c) utilizando el procedimiento del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44-8.34 (m, 3H), 8.04 (br s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 456.15; Masa observada: 457.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

Ejemplo 249.

N-(5-(5-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto de ejemplo 131(c) utilizando el procedimiento del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-

7.68 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 455.16; Masa observada: 456.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.78 min).

Ejemplo 250.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando el procedimiento del Ejemplo 246 para proporcionar el producto en un rendimiento del 97.6% (0.40 g). ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD): 8.68 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, 2H7.91-7.88. (t, 2H), 7.84-7.81 (dd, 1H), 7.70-7.68 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.19 (s, 3H); Masa calculada: 455.46; Masa observada: 456.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.29 min).

Ejemplo 251.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) (200 mg, 0.452 mmol) en THF (6 ml) utilizando el método del Ejemplo 200(c) y bromuro de tiazol-2-il-zinc (II) (310 mg, 1.35 mmol, 3.0 eq) para proporcionar el producto en

un rendimiento del 25% (50 mg).

Ejemplo 252.

N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando el método del Ejemplo 1(i). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 4H), 2.1 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 455.16; Masa observada: 456.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo 253.

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

a) (4-(1-(5-Acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de ter-butilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando el procedimiento mencionado en el Ejemplo 1(i).

b) N-(5-(5-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 253(a) (15 mg,0.02 mmol) en DCM se agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 50.4% (6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49(s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 4H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (s, 2H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 458.46; Masa observada: 459.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.43 min).

Ejemplo 254.

N-(5-(5-(2-aminotiazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución de N-(5-(5-(2-bromoacetil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (100 mg, 0.20 mmol) en etanol se agregó tiourea (20 mg, 0.30 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 14.7% (14 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01

(s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.10-6.99 (m, 3H),2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.4; Masa observada: 462.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.80 min).

Ejemplo 255.

N-(5-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando el procedimiento del Ejemplo 246. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 456.4; Masa observada: 457.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.56 min).

Ejemplo 256.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) (50 mg, 0.128 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 utilizando ácido 1-metilpiperidincarboxílico (22 mg, 0.154 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 30% (20 mg). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ

8.59 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15-8.14 (t, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.14-2.0 (m, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.245 min).

Ejemplo 257.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13(t, 1H), 7.95-7.9 (m, 2H), 7.82-7.71(m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.28-7.23(dt, 1H), 6.55-6.54(m, 1H), 3.45(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.48-2.32 (m, 8H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.57; Masa observada: 528.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.36 min).

Ejemplo 258.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.2 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07(t, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92-7.85(m, 2H), 7.8-7.73(m, 3H), 7.59(s, 1H), 7.47-7.41(dt, 1H), 7.28-7.23(dt, 1H), 6.54(m, 1H), 5.24(s, 2H) : LC-MS (ESI): Masa calculada: 496.47; Masa observada: 497.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.17min).

Ejemplo 259.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 2-(piperidin-1-il)acético (41 mg, 0.290 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 10.1% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.24-8.21 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94-7.92 (dd, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.79-7.77(m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.43 (t, 1H),6.57-6.56 (t, 1H),3.14(s, 2H);

2.67(s, 1H); 2.33 (s, 1H); 1.90 (s, 1H); 1.60-1.59 (t, 5H); 1.40 (s, 2H) LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.2$[M+H]^+$ (rt: 0.3 min).

Ejemplo 260.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.17-8.16 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.83 (dd, 3H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.58-6.57 (t, 1H), 3.73 (s, 2H); 3.02 (t, 4H); 2.00-1.94 (m, 7H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.53, Masa observada: 499.6 $[M+H]^+$ (rt: 0.6 min).

Ejemplo 261.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 2H), 7.80-7.70

(m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.56 (d, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.14-3.04 (d, 2H),3.0-2.89 (t, 2H), 2.13 (d, 1H), 2.00-1.95 (d, 1H), 1.73-1.69 (d, 1H), 1.55 (d, 1H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 540.6; Masa observada: 541.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 min).

Ejemplo 262.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 255. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.56 (d, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.14-3.04 (d, 2H),3.0-2.89 (t, 2H), 2.13 (d, 1H), 2.00-1.95 (d, 1H), 1.73-1.69 (d, 1H), 1.55 (d, 1H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 526.58; Masa observada: 527.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.15 min).

Ejemplo 263.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla el compuesto del Ejemplo 17(e) (250 mg, 0.644 mmol), 4-azidotetrahidro-2H-pirano (90 mg, 0.77 mmol, 1.2 eq.), ioduro de cobre (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (150 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 8.77 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.0-2.12 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 514.5; Masa observada: 514.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.32 min).

Ejemplo 264.

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

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e) (300 mg, 0.77 mmol), azida de sodio (150 mg, 2.32 mmol, 3.0 eq.),

ioduro de cobre (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó durante 16 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 64.3% (200 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.94 (d, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 430.4; Masa observada: 431.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.69 min).

Ejemplo 265.

N-(5-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 17(e) (100 mg, 0.25 mmol), azida de sodio (25mg, 0.387 mmol, 1.5 eq.), (bromometil)ciclopropano (41 mg, 0.310 mmol, 1.2 eq.), ioduro de cobre (5 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó durante 16 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 80.6% (100 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 10.4 (s, 1H) 8.68 (d, 1H),

8.05 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.25 (d,2H), 2.10 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 0.63-0.56 (2H,d), 0.50-0.46 (2H,d); LC-MS (ESI): Masa calculada: 484.5; Masa observada: 484.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 266.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución de 2',4'-difluoro-5-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina (60 mg, 0.126 mmol) en DCM se agregó piridina (19 mg, 2.52 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (19 mg, 0.152 mmol, 1.2 eq). Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.28-3.27 (m, 4H), 1.6-1.49 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 564.6; Masa observada: 565.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 267.

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

A una solución de 5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (70 mg, 0.18 mmol) en DCM se agregó piridina (42 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (27 mg, 0.216 mmol, 1.2 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 2.3% (2 mg).

Ejemplo 268.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (300 mg, 0.77 mmol), azida de sodio (76 mg, 1.15 mmol, 1.5 eq.), (bromometil)ciclopropano (125 mg, 0.92 mmol, 1.2 eq.), ioduro de cobre (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó durante 16 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el

precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 82.6% (310 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 8.99 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, 1H),7.76-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.63-0.60 (2H,d) 0.50-0.48 (2H,d) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 485.4; Masa observada: 486.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

Ejemplo 269.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (250 mg, 0.644 mmol), 4-azidotetrahidro-2H-pirano (90 mg, 0.77 mmol, 1.2 eq.), ioduro de cobre (12 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (150 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H), 8.99-8.97 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H),

8.32-8.29 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.3-7.24 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.0-2.12 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 515.5; Masa observada: 516.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.37 min).

Ejemplo 270.

2-(4-(3-(5-Acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo

Una mezcla de *N*-(5-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida (200 mg, 0.51 mmol), azida de sodio (90 mg, 1.5 mmol, 3.0 eq.), 2-bromoacetato de etilo (100 mg, 0.61 mmol, 1.2 eq.), ascorbato de sodio (100 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (45.9 mg, 0.255 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, THF y agua (1:1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 76% (200 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.02-8.99 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, 1H),7.71-7.70(m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.55(s, 2H), 4.22 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); LC-MS

(ESI): Masa calculada: 517.45; Masa observada: 517.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 min).

Ejemplo 271.

2-(4-(3-(5-acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida

A una mezcla del compuesto del Ejemplo 270 (100 mg, 0.19 mmol) en metanol se agregó amoniaco metonalico a 0°C y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se destiló completamente y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (12 mg). δ 10.5 (s, 1H) 9.14-8.97 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (d, 1H),7.81-7.80(m, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H) , 7.27 (m, 1H), 5.55(s, 2H), 2.8(s, 2H),2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 515.5; Masa observada: 516.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.37 min).

Ejemplo 272.

N-(5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla de N-(5-(6-etinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (300 mg, 0.77 mmol), azida de sodio (75 mg, 1.15 mmol, 1.5

eq.), ioduro de cobre (14 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.) en DMF se agitó durante 16 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (300 mg).

Ejemplo 273.

N-(5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución de 5-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (70 mg, 0.179 mmol) en DCM se agregó piridina (42 mg, 0.53mmol, 3.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (20 mg, 0.179 mmol, 1.0 eq.). La reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 9.3% (8 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.0-8.97 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 3.31-3.24 (q, 2H), 1.39-1.34 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 481.4; Masa observada: 481.8 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.36 min).

Ejemplo 274.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución de 2',4'-difluoro-5-(6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina (65 mg, 0.136 mmol) en DCM se agregó piridina (21 mg, 2.72 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (21 mg, 0.164 mmol, 1.2 eq.). Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (30 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.4 (s, 1H) 9.04 (s, 1H), 8.99-8.98 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H) 7.95 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 1H),4.82 (m, 1H),3.95 (d, 2H), 3.58-3.55 (t, 2H),3.36-3.28 (m, 2H),2.12 (m, 2 H), 1.29-1.24 (t, 3H), 1.08-1.06 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 565.5; Masa observada: 565.9 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.44 min).

Ejemplo 275.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución de 5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (50 mg, 0.112 mmol) en DCM se agregó piridina (26 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq.) y cloruro de etansulfonilo (17 mg, 0.135 mmol, 1.2 eq.). Después de terminar la reacción el solvente se extrajo por destilación y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 33% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H) 9.02-8.99 (m, 2H), 8.81 (d, 1H), 8.63-8.61 (d, 1H) 7.95 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.25 (d, 1H),4.33 (d, 2H),3.42-3.26 (m, 2H), 1.34-1.24 (t, 3H), 0.63-0.60 (t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 535.5; Masa observada: 535.8 $[M+H]^{+}$ (rt: 0.1.33 min).

Ejemplo 276.

N-(5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropancarboxamida

A una solución de 5-(6-(1-(ciclopropilmetil)-1H-

1,2,3-triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-amina (50 mg, 0.11 mmol) en DMF se agregó ácido ciclopropancarboxílico (11 mg, 0.13, mmol, 1.2 eq.) seguida por HATU (91 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq.) y DIPEA (43 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq). La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto en un rendimiento del 51% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.6 (s, 1H) 8.99 (d, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.62 (d, 1H),8.31 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H),4.33-4.30 (d, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 1H), 0.63-0.61(t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 511.5; Masa observada: 511.8 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.63 min).

Ejemplo 277.

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

a) N-(3-bromo-5-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil) amino) fenil)acetamida

Una solución de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-1-metil-1H-pirazol (1.6 g, 7.239 mmol), N-(3-amino-5-

bromofenil)acetamida (1.98 g, 8.687 mmol) y fluoruro de potasio (0.503 g, 8.687 mmol) en DMF se calentó a 130°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 35% (1.1 g); LC-MS (API): Masa calculada: 430.1; Masa observada: 432 $[M+H]^+$ (rt: 1.50 min).

b) N-(3-((2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil)amino)-5-bromofenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 277(a) (1.0 g, 2.32 mmol) en THF (20 ml) y metanol (20 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (1.24 g, 23.20 mmol, 10 eq.) en agua (15 ml) y zinc (1.5 g, 23.20 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 90% (0.9 g); LC-MS (API): Masa calculada: 399.1; Masa observada: 400.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.61 min).

c) N-(3-bromo-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)acetamida

Una mezcla de compuesto del Ejemplo 277(b) (1.0 g, 2.50 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 85% (0.9 g); LC-MS (ESI): Masa calculada: 410.1; Masa observada: 412.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.403 min).

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 277(c) (0.1 g, 0.243 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico (0.041 g, 0.292 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.020 g , 0.024 mmol , 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.077 g, 0.731 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el

producto en un rendimiento del 21%. ^{1}HNMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.5 (s, 1H) , 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.80-7.65 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 426.16; Masa observada: 427.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

Ejemplo 278.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277 (0.9 g, 2.11 mmol, 1 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2 y cloruro de etansulfonilo (60 mg, 0.46 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 15.13% (28 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69-8.68 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.74-7.71 (t, 1H), 7.67-7.64 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.44-7.43 (t, 1H), 7.36-7.33 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07-3.02 (cuarteto, 2H), 1.22-1.18 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 476.14; Masa observada: 476.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.36 min).

Ejemplo 279.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277(c) utilizando el procedimiento del Ejemplo 277(d). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.5 (s, 1H), 8.80 (m, 2H) , 8.66 - 8.63 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 442.13 ; Masa observada: 443.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.28 min).

Ejemplo 280.

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

Una solución de 1-(5-bromo-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.075 g, 0.161 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó pirimidin-2-amina (0.018 g, 0.193 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (0.014g, 0.016 mmol, 0.1 eq.) y xantfos (0.037 g, 0.064 mmol, 0.4 eq.) y Cs_2CO_3 (0.209g,

0.644 mmol, 4.0 eq) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. y luego se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se filtró sobre un lecho de celite, se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 11.6% (0.09 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57-8.56 (D, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01-7.97 (s, 3H), 7.84-7.81 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.46-7.432(m, 2H), 7.280-7.286 (m, 1H), 6.95-6.32 (t, 1H),3.88 (s, 1H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.48; Masa observada: 480.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

Ejemplo 281.

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

El compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.05 g, 0.107 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 280 y tiazol-2-amina (0.01 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 11.7% (0.06 g). ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD): δ

9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.28-7.27 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H),6.89 (d, 1H), 3.95(s, 3H) LC-MS (ESI): Masa calculada: 484.52; Masa observada: 485.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.01 min).

Ejemplo 282.

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

El compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol utilizando el procedimiento del Ejemplo 280. ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.23(m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.86-5.85 (d, 1H),3.87 (s, 3H), 3.74(s, 3H) LC-MS (ESI): Masa calculada: 481.50; Masa observada: 482.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.45 min).

Ejemplo 283.

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

El compuesto se preparó a partir de 1-(5-bromo-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol utilizando el procedimiento del Ejemplo 280. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02-8.00. (d, 2H), 7.821 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), Masa calculada: 481.50 masa observada: 482.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.36 min).

Ejemplo 284.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de 4-(4-(1-(5-amino-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol (88 mg, 0.185 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(b) y cloruro de etansulfonilo (28.6 mg, 0.370 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 33.6% (35 mg) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H),

8.30 (s, 1H), 8.01.-7.97 (d, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.30 (m, 2H),3.31-3.28 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), Masa calculada: 565.63; Masa observada: 566.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.40 min).

Ejemplo 285.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución de N-(5-(6-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (0.10 g, 0.182 mmol) en TFA (4 ml) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 84.3% (0.70 g) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68-8.67 (D, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-7.96 (dd, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.51-6.48 (d, 1H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada 457.43: Masa observada: 458.1$[M+H]^+$ (rt: 0.68 min).

Ejemplo 286.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

Una solución de N-(5-(6-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida (0.140 g, 0.234 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 23.7% (0.028 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.48-7.45 (d, 2H), 7.30-7.26 (t, 1H), 6.52-6.50 (d, 1H), 3.30-3.28(q, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.51; Masa observada: 508.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.1 min).

Ejemplo 287.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (0.15 g, 0.274 mmol)

utilizando el procedimiento del Ejemplo 286 para proporcionar el producto en un rendimiento del 11.2% (0.014 g). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (s, 1H), 8.20-8.19 (s, 1H), 8.05-8.02 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.69-6.67 (d, 1H), 2.65(s, 5H), 2.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada 456.44: Masa observada: 457.1$[M+H]^+$ (rt: 0.68 min).

Ejemplo 288.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida (0.25 g, 0.419 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 286 para proporcionar el producto en un rendimiento del 82.5% (0.175 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.025-7.954 (m, 2H), 7.83-7.84 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (t, 1H), 6.50-6.47 (d, 1H), 3.33-3.27 (q, 2H),1.28-1.24 (t, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 506.52; Masa observada: 507.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.085 min).

Ejemplo 289.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (0.145 g, 0.238 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 286 para proporcionar el producto en un rendimiento del 6.1% (0.09 g). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.19 (s, 1H), 8.07-8.04 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.82 (dd,2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H),7.15-7.13 (m, 2H), 6.71-7.68 (d, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H), Masa calculada: 518.53; Masa observada: 519.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.8 min).

Ejemplo 290.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución de (5-(3-(5-(ciclopropansulfonamido)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo (0.2 g, 0.32 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (1.2

ml) a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 17.9% (0.30 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34 (s, 1H),7.30-7.26 (t, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 518.54; Masa observada: 519.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.71 min).

Ejemplo 291.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de (5-(1-(5-(ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo (0.2 g, 0.32 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 290 para proporcionar el producto en un rendimiento del 9.0% (0.18 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05-8.03. (s, 3H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.62-7.60 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39-7.38 (d, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 1.03-1.01 (d, 4H), Masa

calculada: 517.55; Masa observada: 518.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.41 min).

Ejemplo 292.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

Una solución de N-(2',4'-difluoro-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (0.15 g, 0.272 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0.058 g, 0.326 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.011, 0.013 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.072, 0.680 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título deseado en un rendimiento del 4.2% (0.006 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34-8.33 (s, 1H), 8.00-7.98 (dd, 1H), 7.84(d, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.29-7.24(m, 1H), 3.17-3.16(d, 2H), 2.85-2.84 (m, 1H), 2.79(s, 3H), 1.01-0.99 (m,

4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 523.58; Masa observada: 523.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.50 min).

Ejemplo 293.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

Una solución de N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (0.15 g, 0.272 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-bromo-5-fluoropiridina (0.057 g, 0.326 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.011, 0.013 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.072, 0.680 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 14.1% (0.02 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.86-7.743 (m, 3H), 7.61-7.60 (d, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.30-7.25(m, 1H), 2.89-2.86(t, 1H), 1.03-1.02 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada:

520.53; Masa observada: 521.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.64 min).

Ejemplo 294.

N-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metansulfonamida

a) N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) de N-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida (25 g, 96.89 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agregaron 4,4,4’,4’,5,5,5’,5’-octametil-2,2’-bi(1,3,2-dioxaborolano) (29.5 g, 116.27 mmol, 1.2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (7.9 g, 9.68 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (28.5 g, 290.69 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 6 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una almohadilla de celite. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto (24 g) .^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.44 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

b) N-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-5-nitrofenil)acetamida

Una solución de N-(3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilacetamida (10 g, 32.67 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-cloro-3-fluoropiridina (4.29 g, 32.67 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)cl_2$ (2.6 g, 3.26 mmol) y carbonato de sodio acuoso (10.39 g, 98.03 mmol) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 3% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 70% (6.3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ10.64 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

c) N-(3-amino-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)acetamida

A una solución de N-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-5-nitrofenil)acetamida (5 g, 18.18 mmol) en THF (50 ml), se agregó Zn (11.8 g, 181.18 mmol) seguida por la adición lenta de una solución de NH_4Cl (9.7 g, 181.18 mmol) en 20 ml agua. La mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite y un lecho se lavó con acetato de etilo. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se

destiló para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (4.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 245; Masa observada: 246.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.21 min).

d) N-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)acetamida

Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (3.0 g, 13.63 mmol), N-(3-amino-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)acetamida (4.0 g, 16.36 mmol), y fluoruro de potasio (0.95 g, 16.36 mmol) en DMF se calentó a 130°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 50% (3.4 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (brs, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 2.07 (s, 3H).

e) N-(3-((2-amino-4-bromofenil)amino)-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 294(d) (3.4g, 7.64 mmol) en THF (35 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (4.08 g, 76.40 mmol, 10 eq.) en agua (15

ml) y zinc (4.98 g, 76.40 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 4 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 75% (2.4 g). LC-MS (API): Masa calculada: 415.2, Masa observada: 417.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.35 min).

f) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)acetamida

Una mezcla de compuesto del Ejemplo 294(e) (2.4 g, 5.78 mmol) y ácido fórmico (24 ml) se calentó a 90°C durante 6 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 73% (1.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 425.2; Masa observada: 426.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

g) 3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluoropiridin-2-il)anilina

A una solución del compuesto del Ejemplo 294(f) (0.6 g, 1.41 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución de NaOH (0.56 g, 14.11 mmol) en 5 ml de agua y la mezcla se

calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo crudo se inactivó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 55% (0.3 g). LC-MS (API): Masa calculada: 382.0; Masa observada: 385.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.32 min).

h) N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenilmetansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 294(g) (0.15 g, 0.39 mmol) en DCM se agregó piridina (0.093 g, 1.17 mmol) seguida por cloruro de metansulfonilo (0.054 g, 0.47 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante gel de sílice de malla 60-120, para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (120 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 460.1; Masa observada: 460.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.54 min).

i) N-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metano sulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 294(h) (0.12

g, 0.260 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolino (0.096 g, 0.313 mmol) agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron carbonato de sodio acuoso (0.083 g, 0.782 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0.021 g, 0.026 mmol) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 10% (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 4H), 7.80- 7.72 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.68-3.64 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.52 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 561.2 ; Masa observada: 561.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.10 min).

Ejemplo 295.

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

El compuesto se preparó a partir de N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-fluoropiridin-2-il)fenil)ciclopropansulfonamida (150 mg, 0.30 mmol) utilizando el método del Ejemplo 1(i) para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (10 mg). ^1H NMR (400 MHz,

CDCl3): δ 8.53 (d, 1H), 7.92 (d, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 2 H), 7.6.3-7.55 (m, 4H), 7.41-7.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.31-1.17 (m, 2H) 1.03-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 488.5; Masa observada: 489.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.59 min).

Ejemplo 296.

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

El compuesto se preparó a partir de N-(3-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(3-metoxipiridin-2-il)fenil)ciclopropansulfonamida (200 mg, 0.40 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(i) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 20% (20 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H),8.60 (d, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 8.20 (s, 1H) 7.99 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, 2H),7.66-7.63 (m, 3H), 7.54 (d, 1H),7.47-7.43 (m, 1H), 4.33 (d, 2H),3.42-3.26 (m, 2H), 1.34-1.24 (t, 3H), 0.63-0.60(t, 2H), 0.49-0.48 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 500.5; Masa observada: 500.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.45 min).

Ejemplo 297.

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

a) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución desgasificada (burbujeo de N_2) de del compuesto del Ejemplo 1(h) (0.3 g, 0.68 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.26 g, 1.02 mmol, 1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg, 0.068 mmol, 0.1 eq.) y acetato de potasio (0.2 g, 2.04 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una almohadilla de celite. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 70% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 60% (0.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.32; Masa observada: 490.5 $[(M+H)^+$ (rt: 1.83 min).

b) N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 297(a) (0.1 g, 0.204 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-bromo-1-metilimidazol (49 mg, 0.306 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg, 0.0204 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (65 mg, 0.612 mmol, 3.0 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 5% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 11% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.5 (s, 1H), 9.05-9.0(br S, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dt, 1H), 7.3-7.29 (dt, 1H),3.9(s, 3H), 2.15(s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 443.45; Masa observada: 444.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 298.

1-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 297 (0.4 g, 2.26 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(a) para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (0.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 401.41; Masa observada: 402.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.198 min).

b) 1-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 298(a) (50 mg, 0.124 mmol) en DCM se agregó isocianato de furfurilo (0.01 ml, 0.149 mmol, 1.2 eq.) seguida por DIPEA (0.06 ml, 0.37 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó durante la noche y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 40% (20 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.8 (s, 1H),

8.27-8.22 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.26 (dt,1H), 6.91-6.88 (t, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.3-6.29 (m, 1H), 4.35-4.33 (d,2H), 3.94 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 524.52; Masa observada: 525 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 299.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 298(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 294(h). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.4 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.71-7.69 (dd, 1H), 7.59-7.41 (m, 6H), 7.04-7.01 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.22-3.13 (q, 2H), 1.29-1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.53; Masa observada: 494 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 300.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) (0.5 g, 1.02 mmol) utilizando los procedimientos del Ejemplo 297 para proporcionar el producto

del título en un rendimiento del 16% (15 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.51-7.5 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 1.38-1.35(t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.53; Masa observada: 493.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.232 min).

Ejemplo 301.

N-(3-(3-fluoropiridin-2-il)-5-(5-(1-(2-morfolinetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metansulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 294(f) utilizando los procedimientos del Ejemplo 294(i). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 4.26-4.23 (t, 2H), 3.57-3.55 (t, 4H), 2.77-2.67 (t, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.13 (s, 3H) : LC-MS (ESI): Masa calculada: 525.58; Masa observada: 526.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.11 min).

Ejemplo 302.

N-(5-(5-(4-acetamido-1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(h) (120 mg, 0.271 mmol) en DMF (20 ml) se agregaron N-(1H-pirazol-4-il)acetamida (50 mg, 0.407 mmol, 1.5 eq), óxido de cobre (I) (4.9 mg, 0.027 mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio (176 mg, 0.5429 mmol, 2.0 eq) y luego se calentó a 110°C durante 48 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 12.8% (16 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.87-7.71 (m, 5H), 7.53(s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 461.54; Masa observada: 462.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.7 min).

Ejemplo 303.

2-(4-(3-(5-acetamido-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir del

compuesto del título del Ejemplo 131(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 131(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.29-7.24(dt, 1H), 5.48 (s, 2H),4.25-4.19 (q, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.27-1.24 (t, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 517.49; Masa observada: 518.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.37min).

Ejemplo 304.

N-(4'-fluoro-5-(6-(tiazol-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución de N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (300 mg, 0.705 mmol) en THF (8 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó bromuro de tiazol-2-il-zinc (II) (485 mg, 2.11 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0.070 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 40% (120 mg) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 10.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H),

7.85-7.73 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 2.13 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.47; Masa observada: 430.00 $[M+H]^+$ (rt: 1.33 min).

Ejemplo 305.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo 304 iniciando a partir a partir del compuesto del Ejemplo 208(a) para proporcionar el producto en un rendimiento del 10.4% (12 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 10.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28 (dt,1H), 3.19 (s, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 482.53; Masa observada: 483.2.

Ejemplo 306.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) utilizando el procedimiento del Ejemplo 304 para proporcionar el producto en un rendimiento del 9.6% (15 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 10.35 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81-7.76 (m,

3H), 7.58 (d,2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 3.30 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), LC-MS(ESI): Masa calculada: 496.55; Masa observada: 497.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.12 min).

Ejemplo 307.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metano sulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 208(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 208(b) y 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar el producto en un rendimiento del 9% (18 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60 -7.51 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.44 (d, 6H) ; LC-MS (API): Masa calculada: 507.15 ; Masa observada: 508.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.00 min).

Ejemplo 308.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) utilizando el procedimiento del Ejemplo

200(c). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (q, 1H), 7.65 (q, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.27(m, 1H), 4.51(m, 1H), 3.28 (q, 2H), 1.46 (d, 6H), 1.25 (t, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 521.17; Masa observada: 522.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 309.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

Una solución de N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida (0.2 g, 0.405 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.191 g, 0.810 mmol, 2.0 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (0.032 g, 0.040 mmol, 0.1 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.17 g, 1.012 mmol, 2.5 eq.) y se siguió el procedimiento del Ejemplo 1(d). El residuo crudo del producto se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 80% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 52.1%

(0.11 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44-8.42 (dd, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.54-4.51(m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H); 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.16 (d, 1H), 1.48-1.46 (d,6H), 1.28-1.25 (t, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 522.57 Masa observada: 523.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

Ejemplo 310.

N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 208(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 491.12; Masa observada: 492.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.28 min).

Ejemplo 311.

N-(5-(5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 200(b) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.36 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.42 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.58-7.57 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.29 (cuarteto, 2H), 1.26 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 505.14; Masa observada: 506.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.37 min).

Ejemplo 312.

1-(5-Acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

a) 1-(5-Amino-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

A una solución de N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (0.5 g, 1.28 mmol, 1 eq.) en etanol (10 ml) se agregó una solución acuosa al 20% de hidróxido de potasio (0.721 g, 12.88 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el compuestos del título en un rendimiento del 71% (0.32 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 364.11; Masa observada: 365.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.59 min).

b) 1-(5-Acetamido-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

Se agregó gota a gota anhídrido acético (0.1 ml, 1 vol.) a 0°C al compuesto del Ejemplo 312(a) (0.1 g). La mezcla se agitó durante 30 min a RT y posteriormente se inactivó mediante la adición de hielo triturado. El precipitado formado se filtró y se lavo con agua fría para obtener un sólido blanquecino. El sólido se secó bajo vacío para proporcionar el producto en un rendimiento del 28.8% (32 mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.29 (t, 1H), 2.18 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 406.12; Masa observada: 407.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.47 min).

Ejemplo 313.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(5-((4-ciano-2-nitrofenil)amino)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución de N-(5-aminobifenil-3-il)acetamida (1.5 g, 5.72 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (0.95 g, 5.72 mmol, 1.0 eq.) y fluoruro de potasio (0.33 g, 5.72 mmol,

1.0 eq.) en DMF (15 ml) se calentó a 130°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 43% (1 g).

b) N-(5-((2-amino-4-cianofenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 313(a) (1.0 g, 2.45 mmol) en THF (15 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.52 g, 9.8 mmol, 4 eq.) en agua (5 ml) y zinc (0.64 g, 9.8 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 86% (0.8 g).

c) N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla de compuesto del Ejemplo 313(b) (0.8 g, 2.11 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C durante 4 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el

producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavo con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo en un rendimiento del 97% (0.8 g).

d) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(N-hidroxicarbamimidoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 313(c) (0.1 g, 0.25 mmol) en etanol se agregó hidroxilamina clorhidratada (20 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq.) y Et_3N (0.1 ml, 0.75 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h. Los volátiles se extrajeron por destilación y el producto sólido crudo obtenido se lavó varias veces con dietiléter para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 100% (0.11 g).

e) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 313(d) (0.1 g, 0.237 mmol) en TFA (1 ml) se agregó trimetilortoacetato (5 ml) y la mezcla se calentó a 100°C

durante 4 h. Los volátiles se extrajeron por destilación y el producto crudo obtenido se extrajo con acetato de etilo y agua y se secó sobre sulfato de sodio y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 6.6% (6.6 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 445.14; Masa observada: 446.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.15 min).

Ejemplo 314.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (60 mg, 0.149 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y 2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)ácido acético (30 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 21.9% (18 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 556.25; Masa observada: 557.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.67 min).

Ejemplo 315.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2′,3′-dihidro-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida (300 mg, 0.540 mmol) utilizando el método del Ejemplo 1(i) para proporcionar el producto en un rendimiento del 11.6% (35 mg). NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 9.40 (brs,1H), 8.96 (s, 1H), 8.740 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.794-7.713 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 8H), 2.71 (q, 2H), 1.24 (t, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 558.6; Masa observada: 557.0 $[M-H]^-$ (rt: 0.21 min).

Ejemplo 316.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (75 mg, 0.186 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y 2-(4-metilpiperazin-1-il)ácido acético (44.2 mg, 0.279 mmol, 1.5 eq) para

proporcionar el producto en un rendimiento del 34.6% (35 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.42-8.31 (d, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 542.58; Masa observada: 543.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.252 min).

Ejemplo 317.

1-Ciclopentil-3-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (65 mg, 0.1616 mmol) en DCM se agregó diisopropilamina (89 mg, 0.485 mmol, 3 eq) e isocianato de ciclopentilo (19.7 mg, 0.1778 mmol, 1.1 eq). La mezcla se agitó durante 16 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 12% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ8.92 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H),

1.43-1.37 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 513.54; Masa observada: 514.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.56 min).

Ejemplo 318.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida

a) 4-(2-((2',4'-Difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (120 mg, 0.298 mmol) utilizando el método del Ejemplo 225 y ácido 2-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (145 mg, 0.597 mmol, 2 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 10.6% (20 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 628; Masa observada: 629.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.056 min).

b) N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 318(a) (12 mg,0.0191 mmol) en DCM se agregó TFA (1 ml) y la mezcla se

agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 98% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.41-8.07 (d, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.92 (s, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 528.22; Masa observada: 529.2$[M+H]^+$ (rt: 0.182 min).

Ejemplo 319.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (75 mg, 0.1865 mmol) utilizando el método del Ejemplo 225 y ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (40 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 15% (15 mg) .^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97(s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 527.22; Masa observada: 528.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

Ejemplo 320.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,3’-dihidro-[1,1’-bifenil]-3-il)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 132(a) (100 mg, 0.249 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 2-(4-etilpiperazin-1-il)acético (85 mg, 0.498, mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 38% (40 mg).

Ejemplo 321.

N-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución del compuesto de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (110 mg, 0.198 mmol) en DMSO se agregó carbonato de potasio (54 mg, 0.391 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 10 min seguida por la adición de 1-etilpiperazina (68 mg, 0.595 mmol, 3.0 eq.) y L-prolina (4.5 mg) y CuI (3 mg). Luego el tubo sellado se cerró y la mezcla se mantuvo a 95°C durante 24 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para

proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 18% (20 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ10.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (brs,2H), 7.50 (brs,2H), 7.41 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.02 (q, 2H), 2.90 (t, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.04 (q, 4H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 537.62; Masa observada: 538.1 $[M+H]^+$

Ejemplo 322.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',3'-dihidro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 321 utilizando (S)-pirrolidin-3-ol para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 12% (12 mg). NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 8.52 (s, 1H), 7.77 (q, 1H), 7.56 (d,3H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.52 (q, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.14 (d, 1H), 2.87 (q, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.03 (d,4H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.1; Masa observada: 510 $[M-H]^-$ (rt: 0.42 min).

Ejemplo 323.

N-(5-(5-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etano sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 200(b) utilizando los procedimientos del Ejemplo 1(i). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.24 (cuarteto, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.36 (t, 2H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 547.19 ; Masa observada: 548.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 min).

Ejemplo 324.

N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

a) N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución de 5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (133 mg, 0.33 mmol) en DCM se agregó piridina (52 mg, 0.66 mmol,

2.0 eq.) seguida por cloruro de etansulfonilo (76 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional, rendimiento del 76.68% (125 mg); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.01; Masa observada: 493.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.72 min).

b) N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 324(a) (125 mg, 0.25 mmol) utilizando el método del Ejemplo 200(c) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (136 mg, 0.50 mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 21.73% (30 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.94 (t, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 3.31-3.26 (q, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 548.18; Masa observada: 549.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.70 min).

Ejemplo 325.

2-(4-(1-(5-amino-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanol

A una solución de N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida (0.12 g, 0.125 mmol) en metanol (5 ml) se agregó (1 ml) cloruro de acetilo a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 28% (0.026 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59-7.56 (dd, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.19-4.16 (t, 2H), 3.81-3.78 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 431.44; Masa observada: 432.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.4 min).

Ejemplo 326.

N-(5-(5-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 1(i). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.0

(s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.73(m, 3H), 7.55(s, 1H), 7.5-7.42(m, 1H), 7.3-7.26(dt, 1H), 2.12(s, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 429.42; Masa observada: 429.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.6 min).

Ejemplo 327.

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

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 1(i).

Ejemplo 328.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

a) N-(5-(5-(6-(benciloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) (2 g, 4.5 mmol) utilizando los procedimientos del Ejemplo 200(c) y 2-(benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridina (1.68 g, 5.4 mmol, 1.2 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento

del 50% (1.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 548.2; Masa observada: 549.4 $[M+H]^+$ (rt: 0.302 min).

b) 5-(5-(6-(benciloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 328(a) (1.1 g, 2.00 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(a) para proporcionar el producto en un rendimiento del 50% (0.7 g).

c) N-(5-(5-(6-(benciloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 328(b) (100 mg, 0.1984 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 para proporcionar el producto en un rendimiento del 65% (80 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 613; Masa observada: 614 $[M+H]^+$ (rt: 1.681 min).

d) N-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida

La solución del compuesto del Ejemplo 328(c) (60

mg, 0.0975 mmol) en TFA se calentó a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 50% (30 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 523.16; Masa observada: 524.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.343 min).

Ejemplo 329.

1-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

a) 1-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución de 5-(5-(6-(benciloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (75 mg, 0.148 mmol) en DCM se agregó isocianato de furfurilo (19 mg, 0.163 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó durante la noche y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se recristalizó en éter para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 86% (80 mg).

b) 1-(2’,4’-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 329(a) (80 mg) en THF (5 ml) y etanol (5 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10% (10 mg) seguida por hidróxido de paladio al 20% (10 mg). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60-120) utilizando MeOH al 6% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto en un rendimiento del 58% (40 mg).

Ejemplo 330.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución de N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)metansulfonamida (0.15 g, 0.252 mmol) en metanol (5 ml) se agregó cloruro de acetilo (1 ml) a 0°C como en el Ejemplo 1(d). El solvente se

extrajo por destilación para proporcionar el producto (0.063 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.59-7.60 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.29-7.25 (t, 1H), 4.97-4.95 (t, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.14 (s, 3H) Masa calculada: 509.1; Masa observada: 510.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.18 min).

Ejemplo 331.

N-(2',6'-difluoro-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) 4-(4-(3-(5-acetamido-2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 209(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 209(d).

b) N-(2',6'-difluoro-5-(6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 331(a) (180

mg, 0.293 mmol) en TFA se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 13% (20 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77-8.76 (d, 1H), 8.7-8.5 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H),7.69 (s, 1H), 7.55 (m, 1H),7.31-7.27(t, 2H),4.58-4.44(m, 1H),3.17-3.09(m, 4H), 2.32-2.16(m, 4H), 2.11(s, 3H) Masa calculada: 513.54; Masa observada: 514.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.32 min).

Ejemplo 332.

Ácido 1-(5-acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

a) 4-((5-acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

Una solución de N-(5-amino-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (1.0 g, 3.813 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (0.835 g, 4.194 mmol, 1.1 eq.) y fluoruro de potasio (0.265 g, 4.457 mmol, 1.2 eq.) en DMF se calentó a 130°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de

sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 48.78% (0.82 g).

b) 1-(5-Acetamido-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 332(a) utilizando el métodos del Ejemplo 1(g) y 1(h) para proporcionar el producto en un rendimiento del 91.3% (0.58 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86-7.83 (d, 2 H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 421.4; Masa observada: 422 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 min).

c) Ácido 1-(5-acetamido-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 332(b) (0.1 g, 0.24 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml), metanol (6 ml) y agua (4 ml) se agregó LiOH (0.049 g, 1.18 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 26% (0.025 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.92 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H),

8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.28-7.24 (t, 1H), 2.11 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 407.11; Masa observada: 408.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.01 min).

Ejemplo 333.

N-(5-(5-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 70 (4 g, 9.73 mmol) en ácido acético (40 ml) bromo (1.53 g, 9.73 mmoles) en ácido acético (10 ml) se agregó gota a gota a RT. La reacción se agitó a RT durante 1 h, se agregó agua fría y el sólido obtenido se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 63.15% (3 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.33; Masa observada: 491.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 min).

Ejemplo 334.

N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

a) N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución de 5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (133 mg, 0.33 mmol) en DCM se agregó piridina (52 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de metansulfonilo (76 mg, 0.66 mmol, 2 eq.). La reacción se agitó durante 1 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento del 75.0% (120 mg) .^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 2 H), 3.16 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 min).

b) N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 334(a) (0.120 g, 0.25 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.253 g, 0.50 mmol, 2.0 eq) para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto un rendimiento del 19% (0.026 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.44-8.41 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.68-1.65(m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 534.16; Masa observada: 535.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.70 min).

Ejemplo 335.

N-(5-(6-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 334 iniciando a partir de 5-(6-

bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (133 mg, 0.33 mmol) y utilizando cloruro de ciclopropansulfonilo (20 mg, 0.66 mmol, 2.0 eq.) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.115 g, 0.43 mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 27.86% (34 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, 1H), 8.45-8.42 (t, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (t, 1H), 4.74-4.70 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 560.18; Masa observada: 561.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.70 min).

Ejemplo 336.

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

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 205. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.09 (s, 3H),

3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 2H) ; LC-MS (API): Masa calculada: 473.17; Masa observada: 474.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.90 min).

Ejemplo 337.

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

a) N-(2',4'-difluoro-5-((2-nitro-4-(1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 168(b) (0.8 g, 1.66 mmol) en etanol (15 ml) se agregó hidrazina (7 ml) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando MeOH al 1% en cloroformo como eluyente para proporcionar el producto en un rendimiento del 62% (0.46 g).

b) N-(5-((2-amino-4-(1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 337(a) (0.46 g, 1.02 mmol) en THF (3 ml) y metanol (3 ml) se agregó paladio sobre carbono al 10%. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 66% (0.28 g).

c) N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 337(b) (0.3 g, 0.69 mmol) y ácido fórmico (3 ml) se calentó a 80°C durante 2 h. El ácido fórmico se extrajo por destilación y el producto crudo se extrajo con DCM. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 95% (0.3 g).

d) 5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 337(c) (0.26 g, 0.465 mmol) en etanol (3 ml) se agregó una solución HCl 1:1 y se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 × 15 ml). La capa de DCM se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 80% (0.28 g).

e) N-(5-(5-(1H-pirazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 337(d) (100 mg, 0.25 mmol) en DCM se agregó piridina 0.2 ml seguida por cloruro de etansulfonilo (33 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.). La

mezcla se agitó durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se concentró y el producto crudo material se agitó con una solución de NaOH al 10% (3 ml) durante 1 h y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 ml). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13 -12.5 (brs, 1H), 10.4-10.2 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.56 (m, 2), 7.42-7.42 (m, 2H), 7.3-7.25 (dt, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.35-3.25(q, 2H),1.27-1.24 (t, 3H); LC-MS (API): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.32 min).

Ejemplo 338.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 208(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 208(b). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.68 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.44-7.4 (m, 2H), 7.3-7.22 (dt, 1H), 6.81-6.8 (d, 1H), 3.11 (s, 3H) ; LC-MS (API): Masa calculada: 465.48 ; Masa

observada: 466.32 $[M+H]^+$ (rt: 1.4 min).

Ejemplo 339.

N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 334(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.12; Masa observada: 493.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 min).

Ejemplo 340.

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

El compuesto se preparó a partir de 2',5'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina (70 mg, 0.175 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(b) y cloruro de etansulfonilo (26 mg, 0.21 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 16.2% (14 mg). NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 0.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.51 (s, 2H),

7.49-7.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 493.53; Masa observada: 494.2 [M+H]+ (rt: 0.1.33 min).

Ejemplo 341.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

A una solución de (5-(3-(2',4'-difluoro-5-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo (0.2 g, 0.33 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (1.2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se inactivó con bicarbonato de sodio y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 16.9% (0.28 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.50; Masa observada: 493.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.39 min).

Ejemplo 342.

N-(5-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 29(a) (75 mg, 0.193 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 225 y ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético (37.3 mg, 0.289 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 31.18% (30 mg). ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, 1H), 8.17-8.16 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.83 (dd, 3H), 7.77-7.76 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.58-6.57 (t, 1H), 3.73 (s, 2H); 3.02 (t, 4H); 2.00-1.94 (m, 4H);LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.53, Masa observada: 499.6 $[M+H]^+$ (rt: 0.6 min).

Ejemplo 343.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il) metano sulfonamida

El compuesto se preparó a partir de 5-(1-(5-amino-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piridin-2-amina (50 mg, 0.121 mmol) utilizando el método del Ejemplo 2(b) y cloruro de metansulfonilo (27.7 mg, 0.242 mmol, 2.0 eq) para proporcionar el producto en un rendimiento del 37.2% (22 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s,

1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04-8.20 (d, 3H), 7.89-7.87 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.44 (d, 2H), 7.39-7.38 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.19 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 491.51 Masa observada: 492.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.24 min).

Ejemplo 344.

N-(5-(5-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.25 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 472.15; Masa observada: 473.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 min).

Ejemplo 345.

N-(5-(5-(2-aminopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il) etano sulfonamida

El compuesto se preparó como en el Ejemplo 343 utilizando cloruro de etansulfonilo (46.8 mg, 0.363 mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto en en un rendimiento del 3.1% (33 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.35 (s, 1H),

8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04-7.99 (t, 3H), 7.88-7.86 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.59-7.58 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.31(d, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.32-3.27 (q, 2H), 1.28-1.24 (t, 3H), LC-MS (ESI): Masa calculada: 505.54; Masa observada: 506.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.2 min).

Ejemplo 346.

N-(5-(6-(2-aminopiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de (5-(3-(5-(etilsulfonamido)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo (0.2 g, 0.33 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 290 para proporcionar el producto en un rendimiento del 17.9% (0.30 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.42 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64. (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 3.25-3.23 (q, 2H),1.26-1.23 (t, 3H), Masa calculada: 506.53; Masa observada: 507.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.2 min).

Ejemplo 347.

N-(5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto del título se preparó como en el

Ejemplo 340 iniciando a partir de N-(5-(6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.65-6.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.12; Masa observada: 493.0 $[M+H]^+$ (RT: 0.20 min).

Ejemplo 348.

1-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)urea

A una solución del compuesto del Ejemplo 132(a) (60 mg, 0.149 mmol) en DCM se agregó DIPEA (0.1 ml, 0.447 mmol, 3 eq.) seguida por 2-(isocianatometil)furano (22 mg, 0.179 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó durante 16 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 44.87% (35 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.60 (d,2H), 7.43 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.3 (d,2H), 4.3 (d,2H), 3.90 (s, 3H);

LC-MS (ESI): Masa calculada: 525.17; Masa observada: 526.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.49 min).

Ejemplo 349.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 203(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 203(b). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 1.0 (s, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 505.14; Masa observada: 506.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 350.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 203(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 203(b). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62-8.59 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 4H), 7.67-7.56 (m, 4H), 7.15-7.1 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 1.2-1.1 (m, 4H); LC-MS (API): Masa calculada: 502.54 ; Masa observada: 503.2 $[M+H]^+$ (rt:

1.15 min).

Ejemplo 351.

1-(5-(Ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 312(a) (100 mg, 0.27 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(b) y cloruro de ciclopropansulfonilo (42 mg, 0.30 mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 27.34% (35 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 2.89-2.86 (t, 1H), 1.02-1.01 (d, 4H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada: 468.11; Masa observada: 469.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.23 min).

Ejemplo 352.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-

ciclopropansulfonamida (0.15 g, 0.242 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 330 para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (0.063 g). ^{1}H +NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.76-7.62(d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.01 (m, 5H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 535.57; Masa observada:536.4$[M+H]^+$ (rt: 1.0 min).

Ejemplo 353.

Diamida N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N,N'*-dimetilsulfúrico

El compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 210(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 210(b). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.4 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.06-7.03 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.77 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.54; Masa observada: 509.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.96 min).

Ejemplo 354.

N-(2′,4′-difluoro-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 131(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 131(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.0 (br, 1H), 10.2 (br, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87-7.71 (m, 4H), 7.56 (m, 2H), 7.48-7.42 (s, 1H), 7.3-7.25 (dt, 1H), 6.81 (d, 1H), 3.35-3.25 (q, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 min).

Ejemplo 355.

Diamida N-(2′-fluoro-4′-metoxi-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-*N,N′*-dimetilsulfúrico

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 191(c) utilizando los métodos del Ejemplo 210(a) y (b). ^{1}H NMR, 400 MHz: (DMSO-d_6): δ10.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.04-7.00 (dd, 1H), 6.97-6.94 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.8 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 520.58; Masa observada: 521 $[M+H]^+$ (rt: 1.38 min).

Ejemplo 356.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto Ejemplo 334(a) (0.2 g, 0.417 mmol) utilizando el método del Ejemplo 200(c) y 1-isopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.196 g, 0.834 mmol, 2.0 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 45% (0.095 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.766-8.762 (d, 1H), 8.44-8,42 (dd, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.942-7.93 (s, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.18(s, 1H), 1.48-1.47 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.54; Masa observada: 509.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.55 min).

Ejemplo 357.

N-(5-(5-(4-aminofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.65.7.63 (m,

4H), 7.52 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 2.1 (s, 3H); Masa calculada: 454.16; Masa observada: 454.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.58 min).

Ejemplo 358.

N-(5-(6-(4-amino-3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 131(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 246. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 5.35 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 473.15; Masa observada: 474.4 $[M+H]^+$ (rt: 1.51 min).

Ejemplo 359.

Diamida 1-ciclopropil-3-(2',4'-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfúrica

a) Diamida 1-(5-(5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-ciclopropilsulfúrica

A una solución de 5-(5-(6-(benciloxi)-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-

difluoro-[1,1’-bifenil]-3-amina (120 mg, 0.2380 mmol) en piridina se agregó N-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (78 mg, 0.380 mmol, 1.6 eq.). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavo con HCl 1 N y NaOH 1 N, agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 10% (15 mg).

b) Diamida 1-ciclopropil-3-(2’,4’-difluoro-5-(5-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)sulfúrica

La solución del compuesto del Ejemplo 359(a) (14 mg, 0.0224 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 83% (10 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 11.8 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.31 (m, 1H),0 .56-0.53 (m, 2H), 0.45-0.42 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.13; Masa observada: 534.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.195min).

Ejemplo 360.

Diamida 1-ciclopropil-3-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfúrica

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) (50 mg, 0.1246 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 359(a) para proporcionar el producto en un rendimiento del 9.3% (6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 520.0; Masa observada: 521.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.94 min).

Ejemplo 361.

N-(2',4'-difluoro-5-(6-(3-fluoropiridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del título del Ejemplo 131(c) utilizando los procedimientos del Ejemplo 131(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.47-7.42 (t, 1H), 7.29-7.25 (t, 1H), 2.12 (s, 3H) ; LC-MS (ESI): Masa calculada:

459.13; Masa observada: 460.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.50 min).

Ejemplo 362.

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

Una solución de N-(2',4'-difluoro-5-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (100 mg, 0.181 mmol) en THF/EtOH/Agua (5:5:2) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-amina (35 mg, 0.19 mmol, 1.1 eq.) agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron secuencialmente bis(tri-ter-butilfosfina)paladio (0) (5 mg, 0.009 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de cesio (170 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq.) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 10.3 (s, 1H) 8.79 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.77-7.07 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.5-1.49 (d, 2H), 1.30-1.26

(t, 2H), 1.03-1.01 (t, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 520.5; Masa observada: 521.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.676 min).

Ejemplo 363.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 200(b) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 12% (8 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31-3.24 (q, 2H), 1.39-1.34 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.54; Masa observada: 509.0 [M+H]+ (rt: 0.85 min).

Ejemplo 364.

(Z)-N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

A una solución de N-(5-(5-acetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (110 mg, 0.235 mmol) en etanol se agregó hidroxilamina clorhidratada (24.7 mg, 0.353 mmol) y la

mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo vacío y se lavó con éter para proporcionar el producto en un rendimiento del 49% (55 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.60-7.58 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.01-1.00 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 482.5; Masa observada: 483.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.475 min).

Ejemplo 365.

2-(5-(1-(5-Acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida

a) 2-(5-(1-(5-acetamido-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo

Una mezcla de N-(5-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluorobifenil-3-il)acetamida (258 mg, 0.6 mmol), etil-2-azidoacetato (180 mg, 0.8 mmol, 1.3 eq.), ascorbato de sodio (125 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (80 mg, 0.32 mmol, 0.5 eq.) en t-butanol y agua (1:1, 3 ml) se agitó durante 12 h a RT. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto en un rendimiento del 75% (250 mg).

b) Ácido 2-(5-(1-(5-acetamido-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético

A una solución del compuesto del Ejemplo 365(a) (250 mg, 0.48 mmol) en THF/metanol/agua (1:1:0.5, 5 ml) se agregó LiOH · H_2O (40 mg, 0.968 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se concentró y el producto crudo obtenido se extrajo con acetato de etilo y agua y se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (100 mg).

c) 2-(5-(1-(5-acetamido-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1

A una solución del compuesto del Ejemplo 365(b) (100 mg, 0.2 mmol) en DMF se agregó HOBt (30 mg, 0.224 mmol, 1.1 eq.) seguida por EDC (40 mg, 0.224 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 12 h, luego se agregó solución de amoniaco al 25% a la masa de reacción pre-enfriada y se agitó durante 4 h. La mezcla luego se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 5% (5 mg).

Ejemplo 366.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) (50 mg, 0.125 mmol) en THF utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(b) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (30 mg, 0.187 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 29% (18 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.1 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.31-6.27 (d, 1H), 6.09-6.06 (d, 1H), 3.95 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 491.5; Masa observada: 492.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.413 min).

Ejemplo 367.

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

a) 2-(Benciloxi)-N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del

Ejemplo 2(a) (100 mg, 0.249 mmol) en THF utilizando el método del Ejemplo 2(b) y cloruro de 2-(benciloxi)etansulfonilo (87 mg, 0.374 mmol, 1.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 69% (100 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.1 [M+H]+ (rt: 0.632 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 367(a) (100 mg, 0.17 mmol) en metanol (2 ml) y THF (1 ml) se agregó 10% Pd/C (10 mg, 0.1 eq.) e hidróxido de paladio sobre carbono (10 mg, 0.1 eq). El recipiente de reacción se purgó con N_2 durante 5 min. La mezcla luego se hidrogenó con H_2 durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 13% (11 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.76-7.58 (m, 5H), 7.48 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 509.53; Masa observada: 510.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.853 min).

Ejemplo 368.

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

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 240. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.14-7.1 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.89 (t, 4H), 2.7 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 4H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.0 min).

Ejemplo 369.

N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

a) N-(5-((4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-nitrofenil)amino)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 22(a) (0.25 g, 0.608 mmol) en ter-butanol se agregó 2-aminoetanol (0.05 ml, 0.912 mmol, 1.5 eq.) y se agitó a RT durante 30 min. Se agregaron iodo (0.25 g, 1.82 mmol, 3 eq.) y K_2CO_3 (0.25 g, 1.82 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a 75°C

durante 24 h. La mezcla se inactivó con solución de tiocianato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía instantánea que se combinó (5% de metanol en cloroformo) para proporcionar el producto en un rendimiento del 60% (0.15 g).

b) N-(5-((2-amino-4-(4,5-dihidrooxazol-2-il)fenil)amino)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 369(a) (150 mg, 0.33 mmol) en THF (3 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (70 mg, 1.32 mmol, 4 eq.) en agua (1 ml) y zinc (86 mg, 1.32 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (0.11 g).

c) N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2’,4’-difluoro-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 369(b) utilizando el procedimiento del Ejemplo 22(d)

para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (0.11 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.5 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.7(d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.10-8.05 (m, 3H), 7.85-7.72 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.12 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 432.4; Masa observada: 432.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.288 min).

Ejemplo 370.

N-(5-(5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 313(d) utilizando los procedimientos del Ejemplo 313(e). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (t, 2H), 7.88 (t, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 431.4; Masa observada: 432.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.485 min).

Ejemplo 371.

N-(5-(5-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 369 utilizando los procedimientos del Ejemplo 2. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15-8.14

(t, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.14-2.0 (m, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 512.55; Masa observada: 513.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.632 min).

Ejemplo 372.

Diamida 1-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-(furan-2-ilmetil)sulfúrica

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 245 para proporcionar el producto crudo en un rendimiento del 10% (7 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2 H), 7.57 (t, 3 H), 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.5; Masa observada: 480.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 min).

Ejemplo 373.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando los procedimientos del Ejemplo 233. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11(s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.088-3.082 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 526.58; Masa observada: 527.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.183 min).

Ejemplo 374.

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

a) 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenceno

A una solución de 1-bromo-3,5-dinitrobenceno (5 g, 20.2 mmol) en metanol (50 ml) se agregó metóxido de sodio (1.3 g, 24.3 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h y luego se inactivó con HCl al 10%. El sólido formado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto en un rendimiento del 65% (3 g).

b) 3-bromo-5-metoxianilina

A una solución de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenceno (1 g, 4.33 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (1.83 g, 34.6 mmol, 8 eq.) en agua (5 ml) y zinc (1.93 g, 34.6 mmol, 8 eq.). La mezcla se agitó a RT durante 30 min y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 92% (0.8 g).

c) N-(3-bromo-5-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución del compuesto del Ejemplo 374(b) (1 g, 4.78 mmol, 1.2 eq.), 3-bromo-5-metoxianilina (0.8 g, 3.98 mmol) y fluoruro de potasio (0.23 g, 3.98 mmol, 1 eq.) en DMF se calentó a 120°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto en un rendimiento del 42% (0.81 g).

d) 1-(3-Bromo-5-metoxifenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 1(g) y 1(h) iniciando a partir a partir del compuesto del Ejemplo 374(c) (0.81 g, 2.02 mmol) para proporcionar el producto en un rendimiento del 52% (0.35 g).

e) 1-(2',4'-Difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 374(d) (0.35 g, 0.92 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 277(d) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.17 g, 1.09 mmol, 1.2 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 25% (95 mg).

f) 2',4'-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-ol

A una suspensión de cloruro de aluminio (77 mg, 0.576 mmol) y tiourea (15 mg, 0.192 mmol) en DCM (5 ml) se agregó una solución del compuesto del Ejemplo 374(e) (80 mg, 0.192 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(d) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró

para proporcionar el producto en un rendimiento del 17% (15 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.17-7.07 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 402.4; Masa observada: 403.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.282 min).

Ejemplo 375.

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (100 mg, 0.24 mmol) en tolueno (6 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó 2-cloropirazina (34 g, 0.29 mmol, 1.2 eq.) agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) y xantfos (28 mg, 0.04 mmol, 0.2eq.) y Cs_2CO_3 (242 mg, 0.74 mmol, 3.0 eq) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y luego se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se filtró sobre un lecho de celite y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 10% (11 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31

(s, 1H), 8.26-8.25(m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 3H), 7.93(s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79-7.34 (m, 2H), 7.62-7.59(dd,1H), 7.47-7.4(m, 2H), 7.28-7.24(dt, 1H), 3.87(s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.48; Masa observada: 480.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.54 min).

Ejemplo 376.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 2(a) (0.80 g, 1.995 mmol) en HBr (8 ml) se agregó una solución acuosa de $NaNO_2$ (0.26 g en 2 ml de agua) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. Luego se agregó CuBr en HBr (0.572 g, 3.99 mmol, 2.0 eq en 3 ml de HBr) a 0°C y la mezcla se agitó a 50°C durante 10 min. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento del 80.9% (0.750 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 465.2; Masa observada: 467.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.75 min).

b) N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)isoxazol-3-amina

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 376(a) siguiendo el método del Ejemplo 280. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.93(m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.45 (d, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.33-7.32 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.23-6.22 (d, 1H), 6.23-6.27 (m, 1H), 3.97 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 468.46; Masa observada: 468.46 $[M+H]^+$ (rt: 1.282 min).

Ejemplo 377.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)piridazin-3-amina

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 376(a) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 280. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.34-8.33(m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.6-7.57 (dd, 1H), 7.53-7.4 (m, 3H), 7.4-7.2 (m, 2H), 3.87 (s, 3H) . LC-MS (ESI): Masa calculada: 479.48; Masa observada: 403.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.282 min).

Ejemplo 378.

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

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 277(c) (1.6 g, 3.89 mmol) en etanol (15 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (1.56 g, 38.9 mmol, 10.0 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (1.3 g).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 378(a) (200 mg, 0.54 mmol) en DCM se agregó piridina (86 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq.) seguida por cloruro de ciclopropansulfonilo (93 mg, 0.65 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida para

proporcionar el producto en un rendimiento del 59% (75 mg).

c) N-(4’-ciano-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 378(b) (100 mg, 0.21 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) y ácido 4-cianofenilborónico (38 mg, 0.32 mmol, 2.5 eq.) para proporcionar el producto en un rendimiento del 24% (25 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2-10.3 (brS, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.94(m, 6H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.6-7.58 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.0 (d, 4H) . LC-MS (ESI): Masa calculada: 494.59; Masa observada: 495.15 $[M+H]^+$ (rt: 1.4 min).

Ejemplo 379.

N-(2’,4’-difluoro-5-(5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 332(b) (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó trimetilaluminio (49 mg, 0.59 mmol, 2.5 eq). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se agregó N-metilpiperazina (35 mg, 0.35 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se calentó a 110°C en un

tubo sellado durante 12 h. La mezcla se enfrió a RT y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 21% (24 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.61 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79.7.77(d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68-7.6 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.8-3.5 (br, 4H), 2.6-2.4 (br, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.52; Masa observada: 489.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.15 min).

Ejemplo 381.

N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

a) 1-(5-amino-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 313(c) (1.0 g, 2.88 mmol, 1.0 eq.) en etanol (20 ml) se agregó KOH (0.486 g, 8.66 mmol, 3.0 eq.) como una solución acuosa al 20% y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 h. El solvente se extrajo por destilación bajo presión reducida y el material crudo se agitó con agua y acetato de etilo. El acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento del 78% (0.7 g).

b) N-(5-(5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 380(a) (100 mg, 0.28 mmol) y cloruro de etansulfonilo (40 mg, 0.31 mmol, 1.1 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(b) para proporcionar el producto en un rendimiento del 16% (22 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 7.58-7.45(m, 4H), 7.29-7.25 (t, 1H), 3.3 (m, 2H), 1.27-1.24 (t, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 438.45; Masa observada: 438.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.5 min).

Ejemplo 381.

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

a) 2,4-Difluoro-5'-metil-3'-nitro-bifenilo

El compuesto se preparó a partir de 1-bromo-3-metil-5-nitro-benceno (1.5g, 6.94 mmol) y ácido difluorofenilborónico (1.3 g, 8.33 mmol, 1.2 eq.) utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(d) para proporcionar el producto en un rendimiento del 27% (0.65 g).

b) 2’,4’-difluoro-5-metil-[1,1’-bifenil]-3-amina

A una solución del compuesto del Ejemplo 381(a) (1.4 g, 5.62 mmol) en THF (20 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (2.4 g, 44.9 mmol, 8 eq.) en agua (8 ml) y zinc (2.92 g, 44.9 mmol, 8eq.). La mezcla se agitó a RT durante 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el producto en un rendimiento del 92% (1.3 g).

c) 1-(2’,4’-difluoro-5-metil-[1,1’-bifenil]-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 381(b) (1.3 g, 5.93 mmol) utilizando los procedimientos del Ejemplo 1 pasos (f) a (i) para proporcionar el producto en un rendimiento del 10% (20 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 2H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.5-7.4 (t, 1H), 7.3-7.2(t, 1H), 3.9(s, 6H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 400.42; Masa observada: 401.1 $[M+H]^{+}$ (rt: 1.6 min).

Ejemplo 382.

N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3’-(1H-pirazol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277(c) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 277(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.1 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.81-7.8 (d, 1H), 7.77-7.5 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 2.1 (s, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 473.53; Masa observada: 474.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.47 min).

Ejemplo 383.

N-(5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4’-(1H-pirrol-1-il)-[1,1’-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277(c) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 277(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.6-7.48(m, 3H), 6.3(d, 1H), 3.88(s, 3H), 2.14(s, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 472.54; Masa observada: 473.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 384.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida utilizando el procedimiento del Ejemplo 321. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 3.9 (s, 4H), 3.2 (s, 4H), 2.9 (m 1H), 1.05 (d, 4H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 510.56; Masa observada: 473.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.39 min).

Ejemplo 385.

(E)-N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(metoxiimino)etil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-acetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida utilizando el método descrito en el Ejemplo 364. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.45-7.42(m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.25-7.24 (dt, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.0 (d,

4H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 496.53; Masa observada: 497.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.68 min).

Ejemplo 386.

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

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 200(c). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.4 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.32-7.25 (dt, 1H), 4.8-4.65 (m, 1H), 2.95-2.15-1.6 (m, 8H), 1.02 (d, 4H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 559.63; Masa observada: 560.3 $[M+H]^+$ (rt: 1.19 min).

Ejemplo 387.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

Una solución de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (50 mg, 0.099 mmol, 1 eq.) en DMSO

(2 ml) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 10 min. Se agregaron ioduro de cobre (I) (11.3 mg, 0.059 mmol, 0.6 eq.), K_2CO_3 (42 mg, 0.298 mmol, 3 eq.), N,N-dimetilglicina HCl (11 mg, 0.079 mmol) y 2-pirrolidona (42 mg, 0.49 mmol, 5 eq.) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 10 min y luego se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla se enfrió RT y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con agua y solución de salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (45mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.28-7.24 (dt, 1H), 3.9 (t, 2H), 2.88-2.8 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.0 (m, 4H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.54; Masa observada: 508.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 388.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277(c) utilizando el procedimiento descrito en el

Ejemplo 277(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3(s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H): LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.43; Masa observada: 398.22 $[M+H]^+$ (rt: 1.46 min).

Ejemplo 389.

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 277(c) utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 277(d). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.5 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 2H), 7.8-7.65 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 426.45; Masa observada: 427.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 min).

Ejemplo 390.

N-(5-(5-(1-(ciclopropilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

A una solución del compuesto de ejemplo 326 (50 mg, 0.116 mmol) en DCM se agregó piridina (0.5 ml) seguida por

cloruro de ciclopropansulfonilo (20 mg, 0.139 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 2(b). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 90% (42 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.1 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 533.5; Masa observada: 534.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.61 min).

Ejemplo 391.

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

El compuesto se preparó a partir de N-(2'-fluoro-5-nitro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida utilizando los procedimientos del Ejemplo 1, 2 y 200(c) para proporcionar el producto en un rendimiento del 26.6% (20 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.6 (m, 5H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 1.17-1.0 (m, 4H),; LC-MS (ESI): Masa calculada: 487.55; Masa

observada: 488.6 $[M+H]^+$ (rt: 1.45 min).

Ejemplo 392.

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

a) 4-(4-(1-(5-(Ciclopropansulfonamido)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

El compuesto se preparó a partir de N-(5-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida (100 mg, 0.19 mmol) utilizando el procedimiento del Ejemplo 200(c) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 26.6% (20 mg).

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

El compuesto se preparó a partir del compuesto de ejemplo 392(a) (60 mg, 0.08 mmol) utilizando el procedimiento de 331(b) para proporcionar el producto en un rendimiento del 40% (0.020 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H),

7.69-7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.27 (t, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.12-3.09 (d, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.70-2.64 (t, 2H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.00-0.99 (m, 2H), 0.97 (s, 1H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 574.20; Masa observada: 574.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.27 min).

Ejemplo 393.

N-(2',4'-difluoro-5-(5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto se preparó utilizando los procedimientos del Ejemplo 392. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.72 (q, 1H), 7.69-7.62 (q, 2H), 7.55-7.52 (d, 2H), 7.48-7.42(m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.34-3.16 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.93-2.80(m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.01-0.98 (d, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 560.62; Masa observada: 561.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.39 min).

Ejemplo 394.

N-(5-(5-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2′,4′-difluoro-[1,1′-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 1(h**)** utilizando el procedimiento del Ejemplo 253. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 5.25 (brs, 2H), 2.12 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 472.15; Masa observada: 473.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 min).

Ejemplo 395.

N-(2′,4′-difluoro-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[1,1′-bifenil]-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

El compuesto se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 2(a) utilizando el procedimiento del Ejemplo 233. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.31-7.26 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.5-3.4 (br, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.8 (s, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 541.59; Masa observada: 542.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.1 min).

Ejemplo 396.

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

a) N-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 277(c) (0.9 g, 2.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. Se agregó bis(pinacolato)diboron (0.67 g, 0.1855 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron secuencialmente $Pd(dppf)Cl_2$ (0.0107 g, 0.0131 mmol, 0.05 eq.) y acetato de potasio (0.539 g, 5.49 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y luego se calentó a 100°C durante 12 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo, que se lavo con hexano para producir el producto crudo del título (1.1 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.17 (s, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 457.23; Masa observada: 457.90 $[M+H]^+$ (rt: 0.480-0.493 min).

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

Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (0.2 g, 1.136 mmol) en 1,2-dimetoxietano (16 ml) se desgasificó mediante burbujeo de N_2 durante 5 min. El compuesto del Ejemplo 396(a) (1.03 g, 2.253 mmol, 2.0 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min. Se agregaron secuencialmente $Pd(dppf)Cl_2$ (0.0463 g, 0.0567 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de sodio acuoso (0.3 g, 2.83 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y luego se calentó a 90° C durante 3 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 3% de metanol en DCM) para proporcionar el producto del título en un rendimiento del 52% (250 mg).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).LC-MS (ESI): Masa calculada 426.16; Masa observada: 427.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.491 min).

c) 3-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)anilina

A una solución del compuesto del Ejemplo 396(b) (250 mg, 0.586 mmol) en etanol (30 ml) se agregó una solución acuosa de NaOH (230 mg, 5.75 mmol, 10 eq.) y la mezcla se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento del 250 mg. LC-MS (API): Masa calculada: 384.15; Masa observada: 385.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.312 a 0.413 min).

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

A una solución del compuesto del Ejemplo 396(c) (250 mg, 0.651 mmol) en THF (15 ml) se agregó piridina (0.154 g, 1.946 mmol, 3.0 eq.) seguida por cloruro de ciclopropansulfonilo (0.11 g, 0.7746 mmol, 1.2 eq.). La reacción se agitó a RT durante 12 h, y se inactivó y extrajo como en el Ejemplo 1(d). El solvente se extrajo por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto en un rendimiento del 5% (15.6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 10.25 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.94-7.91 (m, 2 H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 1.01-0.996 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 488.14; Masa observada: 489.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.847 a 1.048 min).

Abreviaturas:

RT - temperatura ambiente

rt - tiempo de retención

BINAP - 2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1’-binaftilo

DMF - *N,N*-dimetilformamida

THF - Tetrahidrofurano

TEA - Trietilamina

DCM – Diclorometano

DMSO - Dimetilsulfóxido

EDC - 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidratada

HATU - Hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBt - Hidroxibenzotriazol

DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina

TBAF - Fluoruro de tetra-n-butilamonio

$Pd(dppf)Cl_2$ - 1,1’-Bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II)

$Pd(PPh_3)_4$ - Éster de titanio(trifenilfosfina)paladio (0)

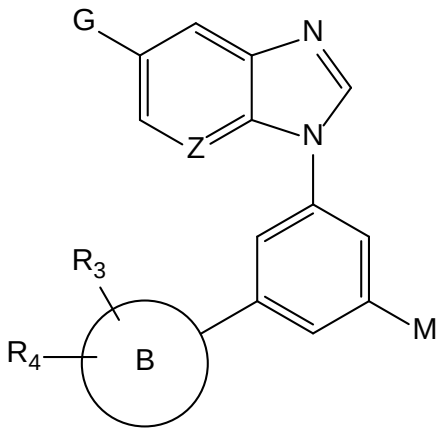
$Pd_2(dba)_3$ - Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula (I):

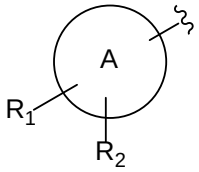


(I)

caracterizado porque:

Z es CH o N;

G es ciano, $-C(O)NR_{15}R_{16}$, $-C(O)OR_{17}$, $-C(O)R_{21}$, $-C(CH_3)=NOR_{22}$ o un grupo de la fórmula:



en donde A es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5-12 miembros, y

R_1 es H, C_{1-7}alquilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{3-7}cicloalquil C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, C_{1-7}alquilcarbonilo, amino, hidroxi, hidroxi C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo, fenil C_{1-7}alcoxi, -NHC(O)-R_{21}, -R_{12}-C(O)-R_{13}, -SO_2-R_{14} o -E-R_6, y

R_2 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo u oxo;

B es un anillo carboxíclico o heterocíclico de 5-12 miembros;

R_3 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, ciano o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_4 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo u oxo;

M es hidroxilo, C_{1-7}alquilo o -NHR_5;

R_5 es H, -C(O)R_7, -SO_2R_8 , -C(O)-D-R_9 o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_6 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-7}alcoxi, C_{1-7}alcoxi C_{1-7}alquilo, carboxi C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxicarbonil C_{1-7} alquilo, C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo, -NH-R_{10} o -NH-X_1-R_{11};

R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, hidroxi C_{1-7}alquilo, -$NR_{18}R_{19}$, -NH-X_2-R_{20}, fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_9 es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{11} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{12} y R_{21} son C_{1-7} alquilo;

R_{13} es C_{1-7}alcoxi, amino o hidroxi;

R_{14} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{20} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{21} es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente;

R_{22} es H o C_{1-7} alquilo;

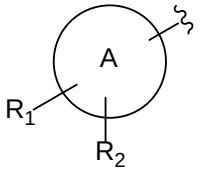
E es un enlace o un C_{1-7}alquilo;

D es un enlace o un C_{1-7}alquilo;

X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o C_{1-7}alquilo;

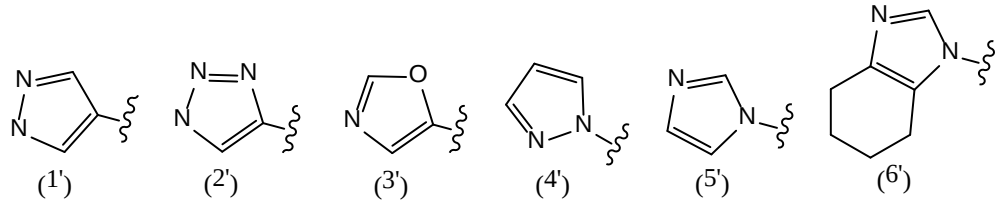
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

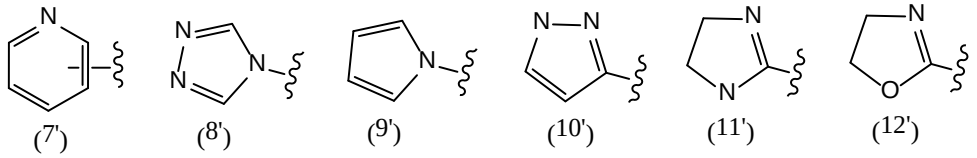
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque G es un grupo de la fórmula:

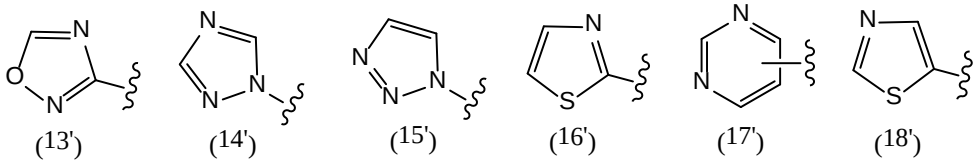


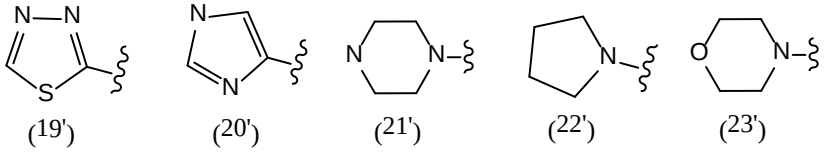
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque M es $-NHR_5$.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el anillo A es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:


(1') (2') (3') (4') (5') (6')

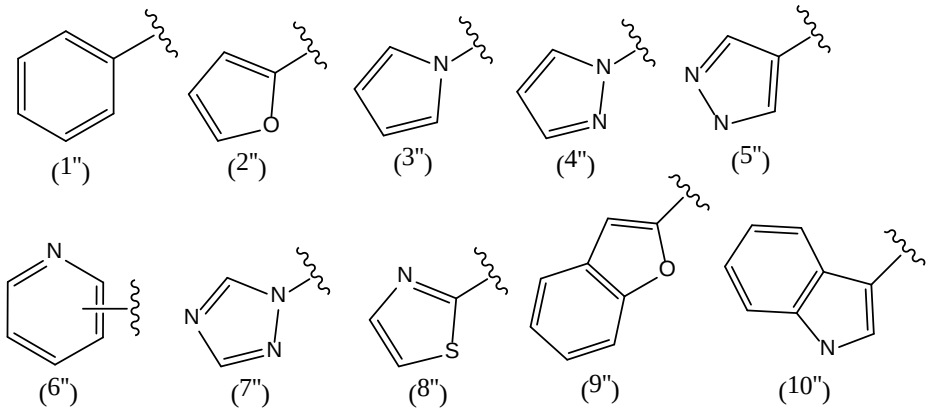

(7') (8') (9') (10') (11') (12')


(13') (14') (15') (16') (17') (18')


(19') (20') (21') (22') (23')

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el anillo B es

cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:

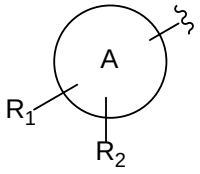


6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Z es CH.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Z es N.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque:

G es un grupo de la fórmula:



caracterizado porque A es un anillo de la fórmula (1’), (2’), (3’), (4’), (5’), (7’), (10’), (12’), (14’), (16’) o (20’);

R_1 es H, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi, hidroxi C_{1-7}alquilo,

C_{1-7}alquilamino C_{1-7}alquilo o

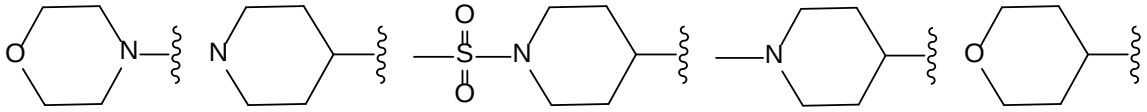
-E-R_6;

R_2 es H;

B es un anillo de la fórmula (1”), (2”), (3”), (4”) o (6”);

E es un enlace o C_{1-7}alquilo;

R_6 es cualquiera de los siguientes grupos:



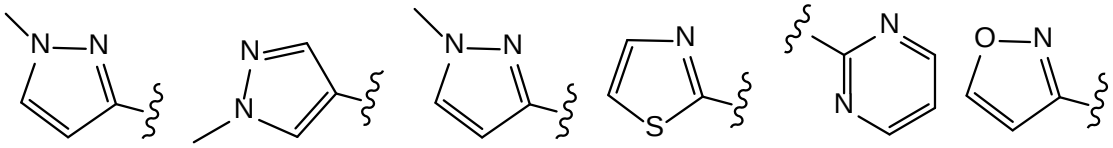
(a) (b) (c) (d) (e)

R_3 es H, halógeno, C_{1-7}alquilo, C_{1-7}alcoxi o ciano;

R_4 es H o halógeno;

M es -NHR_5;

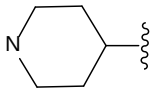
R_5 es –C(O)R_7, -SO_2R_8 o –C(O)-D-R_9 o cualquiera de los siguientes grupos:



(a") (b") (c") (d") (e") (f")

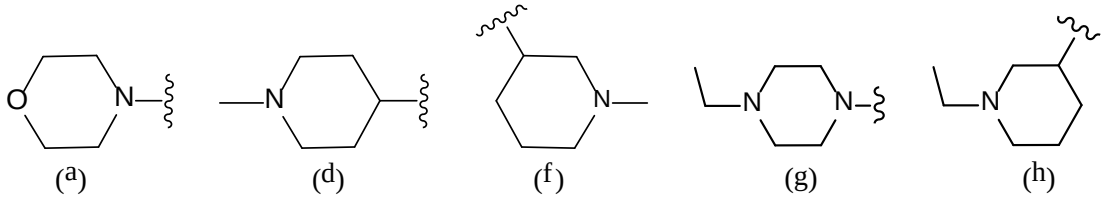
R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, -NH-R_{10} o -NH-X_1-R_{11};

R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, hidroxi C_{1-7}alquilo, -$NR_{18}R_{19}$, -NH-X_2-R_{20}, fenilo o un grupo:

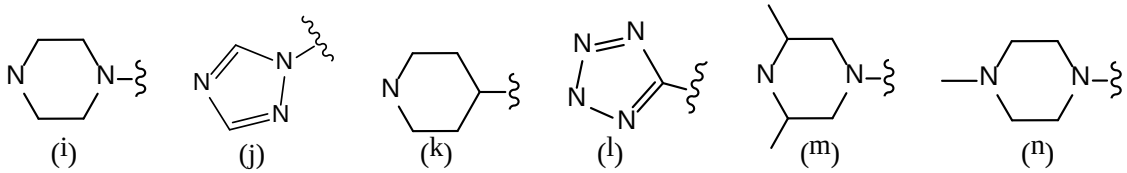


(b)

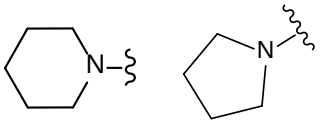
R_9 es fenilo o cualquiera de los siguientes grupos:



(a) (d) (f) (g) (h)



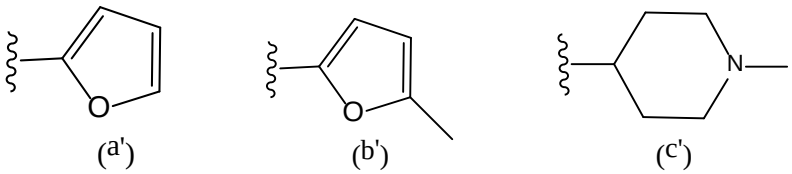
(i) (j) (k) (l) (m) (n)



(o) (p)

R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

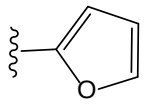
R_{11} es fenilo, 4-fluorofenilo, o cualquiera de los siguientes grupos:



(a') (b') (c')

R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo;

R_{20} es un grupo:



(a')

X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o C_{1-7}alquilo, y

D es un enlace o C_{1-7}alquilo.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque B es un anillo de la fórmula (1”) o (6”).

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque A es un anillo de la fórmula (1’), (2’), (4’), (7’), (10’), (14’), (16’) o (20’).

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque B es fenilo, R_3 es halógeno y R_4 es H o halógeno.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque M es -NHC(O)R_7, caracterizado porque R_7 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, -NH-R_{10} o -NH-X_1-R_{11}, en donde R_{10} es C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo, X_1 es un enlace o C_{1-7}alquilo, y R_{11} es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por uno o dos grupos C_{1-7}alquilo.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque M es $-NHSO_2R_8$ en donde R_8 es C_{1-7}alquilo, C_{2-7}alquenilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, o $NR_{18}R_{19}$ en donde R_{18} y R_{19} son, independientemente, H, C_{1-7}alquilo o C_{3-7}cicloalquilo.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque M es $-NHC(O)-D-R_9$ en donde D es un enlace o C_{1-7}alquilo, y R_9 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por uno o dos grupos C_{1-7}alquilo.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque o R_5 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente por uno o dos grupos C_{1-7}alquilo.

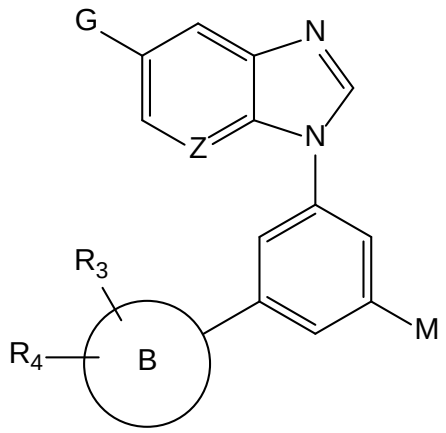
16. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable.

17. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición, donde se desea la inhibición de la quinasa del FGFR.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde R_3. R_4, G, B, M, y Z son como se definen en las reivindicaciones, y se describen las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos de formula (I) poseen utilidad como inhibidores del FGFR y son útiles en el tratamiento de una condición, donde se desea la inhibición de la quinasa del FGFR, tal como el cáncer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 April 2013 (18.04.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/053983 A8

(51) **International Patent Classification**:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/FI2012/000040

(22) **International Filing Date**:
9 October 2012 (09.10.2012)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
1306/KOL/2011 10 October 2011 (10.10.2011) IN

(71) **Applicant**: **ORION CORPORATION** [FI/FI]; Orionintie 1, FI-02200 Espoo (FI).

(72) **Inventors**: **LINNANEN, Tero**; Kalamestarintie 9 B 6, FI-04300 Tuusula (FI). **WOHLFAHRT, Gerd**; Vattuniemenkatu 14 C 35, FI-00210 Helsinki (FI). **NANDURI, Srinivas**; Plot 28, Krishna Sai Enclave, HMT Colony Road, Miyapur, Hyderabad 500049 (IN). **UJJINAMATADA, Ravi**; 295, 13th Main, 7th Sector, HSR Layout, Bangalore, Karnataka 560102 (IN). **RAJAGOPALAN, Srinivasan**; 33, 4th Main, BTM 1st Stage, Venkateshwara Layout, Bangalore 560068 (IN). **MUKHERJEE, Subhendu**; 132/A/3 Thakurbari Street (Kobil Bagan), P.O. Srirampur, Hooghly 712201 (IN).

(74) **Agent**: **ORION CORPORATION**; Orionintie1, FI-02200 Espoo (FI).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

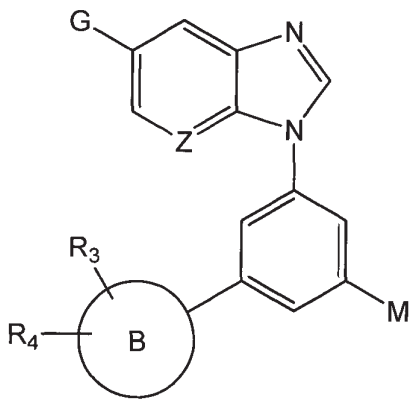
Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(48) **Date of publication of this corrected version**:
3 April 2014

[Continued on next page]

(54) **Title**: PROTEIN KINASE INHIBITORS



(I)

(57) **Abstract**: A compound of formula (I), wherein R_3, R_4, G, B, M, and Z are as defined in the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as FGFR inhibitors and are useful in the treatment of a condition, where FGFR kinase inhibition is desired, such as cancer.

WO 2013/053983 A8

(15) **Information about Correction**:
see Notice of 3 April 2014

0-1-14

P. 2441
P 1163090
Sol. 10-004.690

P. 2441

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

ORION CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

FINLANDIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

ORIONINTIE 1, FI-02200 ESPOO, FINLANDIA

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

Solicitud de Patente No. PCT/FI2008/000090

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Arja Weckman, Kari Kantola

a los días de

This is to certify that Arja Weckman, Kari Kantola is/are legally authorized to sign on behalf of Orion Corporation and she/he has/they have signed this document in my presence.

Espoo 21.01.2010

ESPOON MAISTRAATTI

M. Arja Weckman
Firma / signatura

Kari Kantola
Kari Kantola

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Arja Weckman and Kari Kantola

legal representative(s) of

ORION CORPORATION

an organization existing under the laws of FINLAND

and in present execution of its business activity, domiciled at

ORIONINTIE 1, FI-02200 ESPOO, FINLAND

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

Patent Application No. PCT/FI2008/000090

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Espoo

on this 11th day of January of 2010

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución

SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ


PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por
quien exhibió la c.c.
y Tarjeta Profesional No.
C.S.J.
Firma
Fecha
20 SEP 2013
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA
Nelson J. Sánchez García
Notario (E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046898

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0047885

Bogotá D.C., Mayo 07 de 2014 - 12:57:03

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	36046	03/04/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	36114	03/04/2014		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47082	05/05/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	248.000.00
				$248.000.00

==========

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____