



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 608**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06790127 .2**

96 Fecha de presentación : **30.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924577**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Bencimidazoles sustituidos y procedimientos de preparación.**

30 Prioridad: **30.08.2005 US 713108 P**  
**30.08.2005 US 712539 P**  
**27.10.2005 US 731591 P**  
**17.02.2006 US 774684 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.06.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Dimitroff, Martin;**  
**Miller, Bridget, R.;**  
**Stillwell, Brady, S.;**  
**Siesel, David, A.;**  
**Swiftney, Tyson;**  
**Diaz, Brian;**  
**Gu, Danlin;**  
**Van Dyck, Jonathan, P.;**  
**Ryckman, David;**  
**Poon, Daniel, J. y**  
**Pick, Teresa, E.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 608 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Bencimidazoles sustituidos y procedimientos de preparación

**Referencia cruzada con la solicitud relacionada**

5 La presente solicitud reivindica la prioridad a tenor del artículo 35 U.S.C. 119(e) con respecto a solicitudes provisionales de Estados Unidos con N° de Serie 60/713.108 presentada el 30 de agosto del 2005, N° de Serie de Estados Unidos 60/712.539 presentada el 30 de agosto del 2005, N° de Serie de Estados Unidos 60/731.591 presentada el 27 de octubre del 2005 y N° de Serie de Estados Unidos 60/774.684 presentada el 17 de febrero del 2006.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a procedimientos para preparar nuevos compuestos bencimidazol sustituidos, sus tautómeros estereoisómeros, ésteres, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en la profilaxis o tratamiento del cáncer.

**Antecedentes de la invención**

15 Las Raf serina/treonina quinasas son componentes esenciales del módulo de señalización de Proteína Quinasa Activado por Ras/Mitógeno (MAPK) que controla un programa transcripcional complejo en respuesta a estímulos celulares externos. Los genes Raf codifican proteínas quinasas específicas de serina-treonina altamente conservadas que se sabe que se unen al oncogen ras. Forman parte de una ruta de transducción de señal que se piensa que consiste en tirosina quinasas receptoras, p21 ras, las proteínas quinasas Raf, quinasas Mek1 (activador de ERK o MAPKK) y quinasas ERK (MAPK), que en última instancia fosforilan factores de transcripción. En esta ruta  
20 las Raf quinasas se activan mediante Ras y fosforilan y activan dos isoformas de Proteína Quinasa Activada por Mitógeno (denominadas Mek1 y Mek2), que son treonina/tirosina quinasas de especificidad dual. Ambas isoformas Mek activan Quinasas 1 y 2 Activadas por Mitógeno (MAPK, también denominada Quinasa 1 y 2 o Erk1 y Erk2 regulada por ligando extracelular). Las MAPK fosforilan muchos sustratos que incluyen factores de transcripción y haciendo esto establecen su programa transcripcional. La participación de Raf quinasa en la ruta  
25 Ras/MAPK ejerce influencia y regula muchas funciones celulares tales como proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación oncogénica y apoptosis.

Tanto la función esencial como la posición de Raf en muchas rutas de señalización se han demostrado a partir de estudios usando mutantes Raf inhibidores desregulados y dominantes en células de mamíferos así como a partir de estudios que emplean técnicas bioquímicas y genéticas de organismos modelo. En muchos casos, la activación de  
30 Raf por receptores que estimula la fosforilación de tirosina celular es dependiente de la actividad de Ras, lo que indica que Ras actúa aguas arriba de Raf. Después de la activación, Raf-1 fosforila y activa Mek1, dando como resultado la propagación de la señal hacia efectores aguas abajo, tales como MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) (Crews y col. (1993) Cell 74: 215). Se considera que las Raf serina/treonina quinasas son los efectores Ras primarios implicados en la proliferación de células animales (Avruch y col. (1994) Trends Biochem. Sci. 19: 279).

35 La Raf quinasa tiene tres isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf y B-Raf, diferenciadas por su capacidad para interactuar con Ras, activar la ruta MAPK quinasa, distribución tisular y localización subcelular (Marias y col., Biochem. J. 351: 289-305, 2000; Weber y col., Oncogene 19:1 69-176, 2000; Pritchard y col., Mol. Cell. Biol. 15: 6430-6442, 1995). Las Raf quinasas se activan por Ras y fosforilan y activan dos isoformas de Proteína Quinasa Quinasa Activada por Mitógeno (denominadas Mek1 y Mek2), que son treonina/tirosina quinasas con especificidad dual. Ambas isoformas Mek activan Quinasas 1 y 2 Activadas por Mitógeno (MAPK, denominadas también Quinasa 1 y 2 o Erk1 y Erk2 Reguladas por Ligandos Extracelulares). Las MAPK fosforilan muchos sustratos que incluyen proteínas citosólicas y familia de ETS de factores de transcripción. La participación de las Raf quinasas en la ruta  
40 Ras/MAPK ejerce influencia y regula muchas funciones celulares tales como proliferación, diferenciación, supervivencia, progresión del ciclo celular y apoptosis.

45 La activación de la mutación de uno de los genes de Ras se ha observado aproximadamente en el 20% de todos los tumores y la ruta Raf/MEK/ERK se activa aproximadamente en el 30% de todos los tumores (Bos y col., Cancer Res. 49: 4682-4689, 1989; Hoshino y col., Oncogene 18: 813-822, 1999). Estudios recientes han demostrado que la mutación B-Raf en el nevo dérmico es una etapa crítica en el inicio de neoplasia melanocítica (Pollock y col., Nature Genetics 25: 1-2, 2002). Además, estudios recientes han descrito que la activación de la mutación en el dominio quinasa de B-Raf se produce aproximadamente en el 66% de melanomas, en el 12% de carcinoma de colon y en el  
50 14% de cáncer hepático (Davies y col., Nature 417: 949-954, 2002) (Yuen y col., Cancer Research 62: 6451-6455, 2002) (Brose y col., Cancer Research 62: 6997-7000, 2002).

Los inhibidores de la ruta Raf/MEK/ERK y el nivel de Raf quinasas pueden ser posiblemente eficaces como agentes terapéuticos contra tumores con tirosina quinasas receptoras sobre-expresadas o mutadas, tirosina quinasas intracelulares activadas, tumores con expresión aberrante de Grb2 (una proteína adaptadora que permite la estimulación de Ras mediante el factor de intercambio Sos) así como tumores que alojan mutaciones de activación del propio Raf. En los estudios clínicos anteriores un inhibidor de Raf-1 quinasa, que también inhibe B-Raf ha  
55

demostrado ser prometedor como agente terapéutico en terapia contra el cáncer (Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien y col., Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002).

5 Se ha demostrado que interrupción de la expresión de Raf en líneas celulares a través de la aplicación de tecnología antisentido de ARN suprime la tumorigenicidad mediada tanto por Ras como por Raf (Kolch y col., Nature 349: 416-428, 1991; Monia y col., Nature Medicine 2(6): 668-675, 1996).

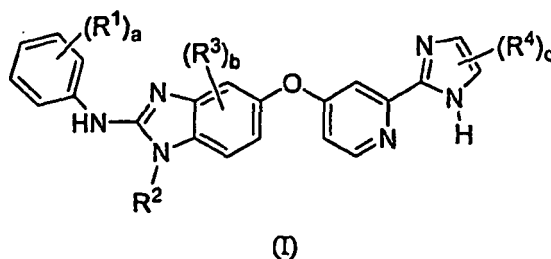
10 Se han descrito diversos inhibidores de Raf quinasa que muestran eficacia inhibiendo la proliferación celular tumoral en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* (véanse, *por ejemplo*, las patentes de Estados Unidos N° 6.391.636, 6.358.932, 6.037.136, 5.717.100, 6.458.813, 6.204.467 y 6.268.391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de inhibidores de Raf quinasa para el tratamiento de leucemia (véanse, *por ejemplo*, las patentes de Estados Unidos N° 6.268.391 y 6.204.467 y las solicitudes de patente de Estados Unidos publicadas N°s 20020137774; 20020082192; 20010016194; y 20010006975), o para el tratamiento del cáncer de mama (véanse, *por ejemplo*, las patentes de Estados Unidos N°s 6.358.932, 5.717.100, 6.458.813, 6.268.391 y 6.204.467, y la solicitud de patente de Estados Unidos publicada N° 20010014679).

15 Las solicitudes provisionales de Estados Unidos N° de Serie 60/713.108 presentada el 30 de agosto del 2005, N° de Serie 60/712.539 presentada el 30 de agosto de 2005, N° de Serie 60/731.591 presentada el 27 de octubre del 2005 y N° de Serie 60/774.684 presentada el 17 de febrero del 2006, desvela compuestos benzimidazol sustituidos, sus procedimientos de síntesis y usos. Los compuestos descritos en su interior son potentes inhibidores de quinasa y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas mediadas por quinasa tales como Raf quinasa.

20 El documento US 2004/0122237 A1 y el correspondiente WO 03/082272 A1 se refiere a compuestos benzazol sustituidos, composiciones y procedimientos de inhibición de la actividad Raf quinasa en un sujeto humano o animal. Los compuestos y composiciones pueden usarse en solitario o en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de trastornos mediados por Raf quinasa, tales como el cáncer.

### Sumario de la invención

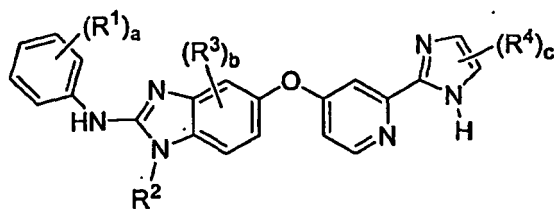
25 La presente invención proporciona procedimientos mejorados e intermedios relacionados para preparar compuestos de benzimidazol sustituidos, sus tautómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen Fórmula (I):



en la que,  
 30 cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;  
 $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );  
 cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;  
 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo,  
 35 carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo,  
 heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;  
 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );  
 a es 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 b es 0, 1, 2 ó 3;  
 40 c es 1 ó 2.

### Descripción detallada de la realización preferida

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptables del mismo



(I)

en la que,

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

5  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );

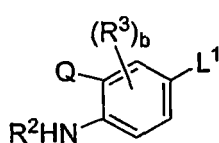
a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2 ó 3; y

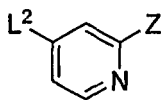
c es 1 ó 2;

15 comprendiendo el procedimiento:

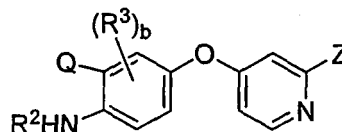
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV)



(II)



(III)

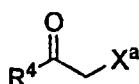


(IV)

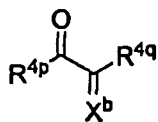
20 en la que Q es  $NH_2$  o  $NO_2$ ; uno de  $L^1$  o  $L^2$  es halo y el otro de  $L^1$  o  $L^2$  es OH o un anión del mismo; Z es ciano,  $COOR^5$ ,  $CH_2OR^5$ , CHO o imidazol-2-ilo sustituido con uno o dos grupos  $R^4$  y en la que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo;

(b) cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es  $COOR^5$  o  $CH_2OR^5$ , convertir dicho compuesto en un compuesto de Fórmula (IV) en la que Z es CHO;

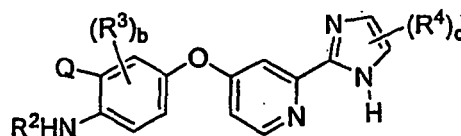
25 (c) cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es ciano, convertir la funcionalidad ciano en una funcionalidad amidino y hacer reaccionar dicha funcionalidad amidino con un compuesto de Fórmula (Va) en condiciones de formación de anillo imidazol para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI); o cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es CHO, hacer reaccionar dicho compuesto con un compuesto de Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI)



(Va)



(Vb)



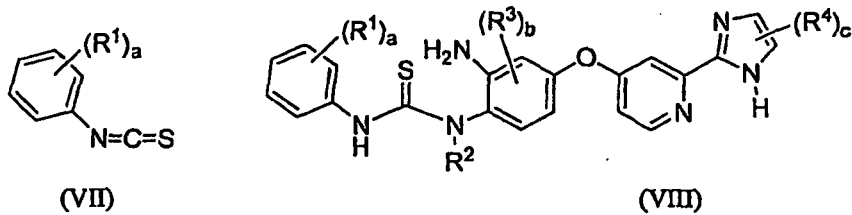
(VI)

30 en la que  $X^a$  en la Fórmula (Va) es un grupo saliente y  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  en la Fórmula (Vb) son independientemente H o  $R^4$ , con la condición de que al menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  sea  $R^4$  y  $X^b$  sea =O o =NHOH y con la condición de que c sea 1 cuando un compuesto de Fórmula (VI) se prepara a partir de un compuesto de Fórmula (Va);

(d) cuando en el compuesto de Fórmula (VI) Q es  $NO_2$ , convertir dicho compuesto en un compuesto de Fórmula (VI) en la que Q es  $NH_2$ ;

35 (e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VI) en la que Q es  $NH_2$  con un compuesto de Fórmula (VII) para

proporcionar un compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo



- (f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);
- 5 (g) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;
- (h) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo en una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y
- 10 (i) opcionalmente convertir un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptables del mismo en un éster o profármaco de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la parte (a) se realiza con una base orgánica o inorgánica en un disolvente polar. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen NaOH, KOH, CaCO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Los disolventes polares adecuados incluyen dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

- 15 En algunas realizaciones, la parte (b) comprender hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) cuando Z es COOR<sup>5</sup> con un agente reductor. En algunos aspectos, R<sup>5</sup> es terc-butilo. En otros aspectos, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio.

En algunas realizaciones, el grupo saliente X<sup>a</sup> en el compuesto de Fórmula (Va) es halógeno. En otra realización, X<sup>a</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, en el que R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo, en el que alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos halo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunos aspectos, R<sup>10</sup> es metilo o trifluorometilo.

- 20 En una realización, el compuesto de Fórmula (Va) es 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (es decir X<sup>a</sup> es Br y R<sup>4</sup> es CF<sub>3</sub>).

En una realización, la funcionalidad amidino de la parte (c) se forma tratando el compuesto de Fórmula (IV), en la que Z es ciano con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido sódico. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato amónico. En otro aspecto, el reactivo de amonio es benzoato de amonio.

- 25 En una realización, el anillo imidazol que forma las condiciones de la parte (c) comprende exponer el producto de reacción formado de la reacción del amidino funcionalizado con un compuesto de Fórmula (Va) a un ácido. En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético. En otro aspecto, el ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

- 30 En una realización, el anillo imidazol que forma las condiciones de la parte (c) comprende calentar el producto de reacción formado a partir de la reacción del amidino funcionalizado con un compuesto de Fórmula (Va). En algunos aspectos, el calentamiento se realiza en un disolvente alcohólico. Los disolventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas realizaciones, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a 100 °C. En otras realizaciones, el calentamiento se realiza a aproximadamente 85 °C.

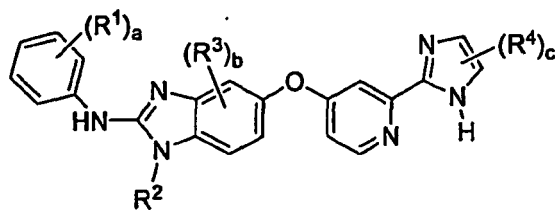
- 35 En algunas realizaciones, la parte (c) cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es CHO se realiza con NH<sub>4</sub>OH en un disolvente polar. En algunos aspectos, el disolvente polar es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

En algunas realizaciones, la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) cuando Q es NO<sub>2</sub> con un agente reductor. En algunos aspectos, el agente reductor es ditionita sódica.

En algunas realizaciones, la parte (e) se realiza en acetonitrilo.

- 40 En algunas realizaciones, el agente desulfurador en la parte (f) se selecciona entre el grupo que consiste en FeCl<sub>3</sub>, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y POCl<sub>3</sub>.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo



(I)

en la que,

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

5  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );

a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2 ó 3;

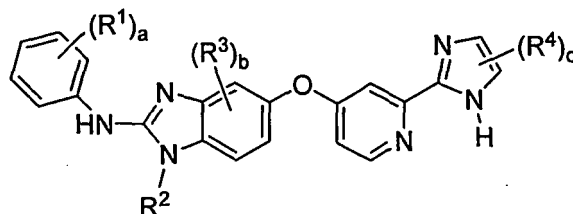
c es 1 ó 2;

15 puede prepararse mediante un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

(b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo en una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización, se proporcionó procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptables del mismo



(I)

en la que,

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

25  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

30 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );

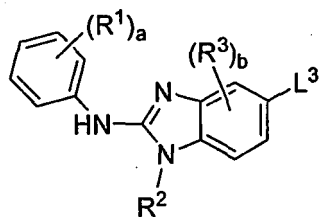
a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2 ó 3;

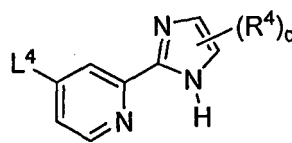
35 c es 1 ó 2;

comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII) con un compuesto de Fórmula (XIV) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)

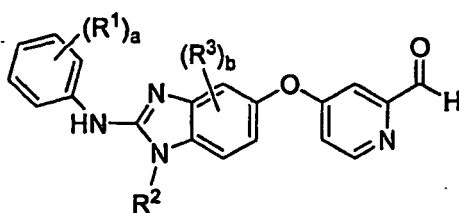


(XIII)

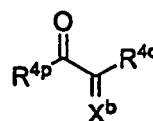


(XIV)

en la que uno de  $L^3$  o  $L^4$  es halo y el otro de  $L^3$  o  $L^4$  es OH o un anión del mismo; o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV) con un compuesto de Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)

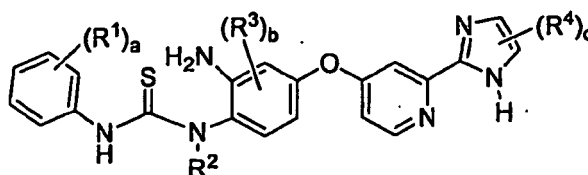


(XV)



(Vb)

5 en la que  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  son independientemente H o  $R^4$ , con la condición de que al menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  sea  $R^4$ ; y  $X^b$  sea =O o NHOH; o hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)



(VIII)

10 En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, se proporciona un tautómero de un compuesto de Fórmula (I)

En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ . En algunos aspectos,  $R^2$  es metilo.

15 En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento,  $R^3$  es alcoxi  $C_{1-6}$ . En algunos aspectos,  $R^3$  es metoxi.

En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, b es 0. En algunos aspectos, a es 1 y c es 1.

20 En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ ).

En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ ).

25 En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento,  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), hidroxilo, halo(alcoxi  $C_{1-6}$ ), halo(alquilo  $C_{1-6}$ )sulfonilo, heteroarilo, halo(alquilo  $C_{1-6}$ )sulfonilo, heterocicloalquilo y (alquilo  $C_{1-6}$ )heterocicloalquilo.

En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, a es 1 y  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 2-cloro, 2-etilo, 2-trifluorometilo, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 3-terc-butilo, 4-terc-butilo, 3-etilo, 4-etilo, 4-cloro, 4-bromo, 4-trifluorometoxi, 4-trifluorometilsulfonilo, 4-trifluorometilsulfonilo y 4-(4-metilpiperazinilo).

30 En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, a es 2 y cada

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 2-fluoro, 2-cloro, 2-hidroxi, 2-metoxi, 3-metoxi, 5-metoxi, 4-cloro, 4-fluoro, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 5-trifluorometilo, 5-piridinilo, 5-piridinil-3-ilo, 5-piridinil-4-ilo, 3-tetrahidrofurano-3-ilo, 3-isopropilo, 5-isopropilo y 5-terc-butilo.

5 En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo(alquilo C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, (alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilo, carbonitrilo, fenilo, halo(alquil C<sub>1-6</sub>)fenilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilcarbonilo e hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo). En algunas de dichas realizaciones, c es 1 y R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en trifluorometilo, carbonitrilo, fenilo, trifluorometilsulfanilo, metoxicarbonilo, 4-etilpiperazinilo, 4-etilpiperazinil-1-carbonilo o 2- hidroxietilaminocarbonilo.

10 En otras realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi(alquilo C<sub>1-6</sub>), halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), (alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilo, fenilo y halo(alquil C<sub>1-6</sub>)fenilo. En algunas de dichas realizaciones R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, trifluorometilo y fenilo. En algunos de dichos aspectos, R<sup>4</sup> es trifluorometilo.

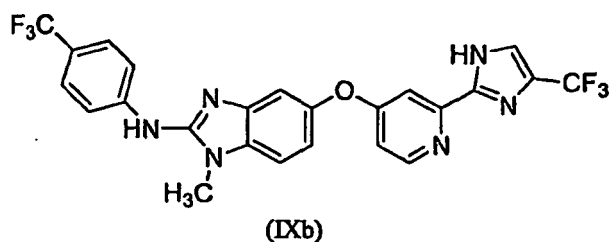
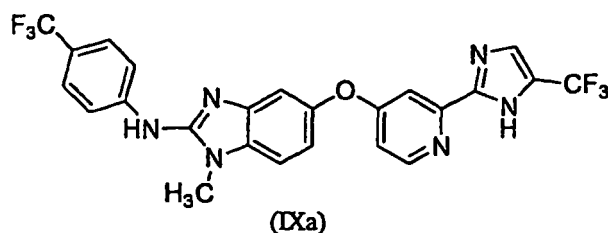
15 En otras realizaciones más, c es 2 y cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, trifluorometilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo y fenilo.

En una realización y junto con cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, la Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en

20 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometilfenil)-amina,  
(2-Fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
(2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
(4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina,  
25 (3-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
(4-Cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
(4-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
il)-amina,  
30 (4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
il)-amina,  
{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
amina,  
(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-4-(3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
benzoimidazol-2-il)-amina,  
35 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
benzoimidazol-2-il)-amina,  
Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il)-5-  
trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico,  
40 (2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il)-5-trifluorometil-1H-  
imidazol-4-il)-metanol,  
2-{4-[1-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il)-3H-imidazol-4-carbonitrilo,  
(3-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
{1-Metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina,  
45 (3-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
[4-Fluoro-3-(tetrahydro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
benzoimidazol-2-il)-amina,  
(4-Bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
(4-Fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
50 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-  
amina,  
(2-Fluoro-5-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
55 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
il)-amina,  
(5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,  
60 (2-Fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,

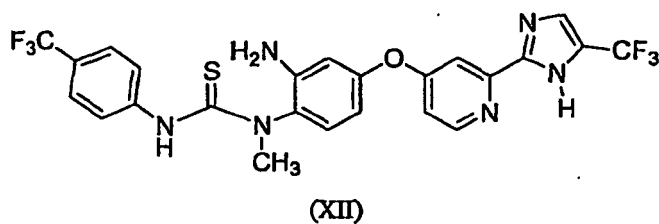
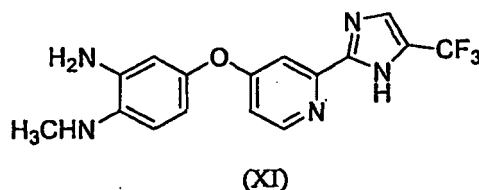


- 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,  
 (2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 5 (5-terc-Butil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 10 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina,  
 15 (3-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 20 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 25 {1-Metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 30 Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,  
 Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico,  
 (2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 35 (2-Cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (3,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 40 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona,  
 (2-Hidrox-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,  
 45 {1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {6-Metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina,  
 50 (4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona,  
 {1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Hidrox-etil)-amida del ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,  
 55 2-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-5-trifluorometil-fenol,  
 y  
 3-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-6-trifluorometil-fenol;  
 o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IXa) o su tautómero (IXb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo con 4- isotiocianato de trifluorometilfenilo para proporcionar un compuesto de Fórmula (XII) o un tautómero del mismo



- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (XII) o un tautómero del mismo con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar el compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb);
- (c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb) con un ácido para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; y
- 10 (d) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (IXa) o (IXb) en una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

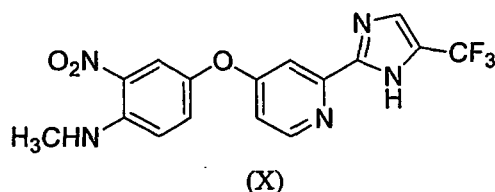
En una realización, la parte (a) se realiza en acetonitrilo.

En una realización, el agente desulfurador en la parte (b) se selecciona entre el grupo que consiste en FeCl<sub>3</sub>, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y POCl<sub>3</sub>.

- 15 En una realización, se prepara el compuesto de Fórmula (XI)

- (a) haciendo reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con éster terc-butílico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico;
- 20 (b) convirtiendo el éster terc-butílico del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico en 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído;

(c) haciendo reaccionar el 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído con 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal para proporcionar un compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo



5 (d) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

En algunos de dichos aspectos, la parte (a) se realiza en una solución básica. En algunos de dichos aspectos la solución básica es una solución de dimetilsulfóxido que contiene  $K_2CO_3$ .

10 En algunos de dichos aspectos, el 4-metilamino-3-nitrofenol en la parte (a) se prepara a partir de 4-amino-3-nitrofenol. En algunos de dichos aspectos, el 4-amino-3-nitrofenol entra en contacto con ácido fórmico y anhídrido acético para proporcionar un producto de formamida y dicho producto de formamida entra en contacto con un agente reductor para proporcionar el 4-metilamino-3-nitrofenol. En otros aspectos, el agente reductor es borohidruro sódico y dietileterato de trifluoruro de boro. En otros aspectos más, se pone en contacto 4-amino-3-nitrofenol con anhídrido trifluoroacético para proporcionar un producto de amida, dicho producto de amida se pone en contacto con dimetilsulfato en condiciones básicas para proporcionar el 4-metilamino-3-nitrofenol.

15 En algunos de dichos aspectos, el éster terc-butílico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico en la parte (a) se prepara a partir de ácido picolínico. En algunos de dichos aspectos, el ácido picolínico se pone en contacto con cloruro de tionilo e hidróxido sódico para proporcionar cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo. En otros de dichos aspectos adicionales, el cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo se pone en contacto con dicarbonato de di-t-butilo y piridina para proporcionar el éster terc-butílico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico.

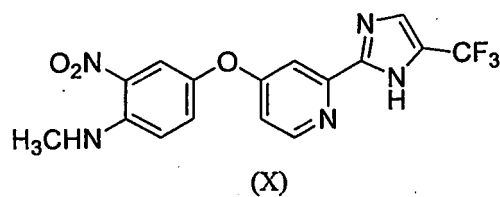
20 En algunos de dichos aspectos, el éster terc-butílico del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico en la parte (b) se pone en contacto con un agente reductor para proporcionar el 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído. En algunos de dichos aspectos, el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio. En otros aspectos, el éster terc-butílico del ácido 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico en la parte (b) se pone en contacto con un agente reductor para proporcionar (4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-il)metanol que después se pone en contacto con un agente de oxidación para proporcionar el 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído. En algunos aspectos, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio. En algunos aspectos, el agente de oxidación es  $MnO_2$ .

30 En algunos de dichos aspectos, la reacción de 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbaldehído con 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal se realiza en un disolvente polar que contiene  $NH_4OH$ . En algunos de dichos aspectos, el disolvente polar es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

En algunos aspectos, el 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal se prepara haciendo reaccionar 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona con acetato sódico en agua.

En una realización, el compuesto de Fórmula (XI) se prepara

35 (a) haciendo reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con 4-cloropiridin-2-carbonitrilo para proporcionar 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;  
 (b) convirtiendo la funcionalidad ciano de 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carbonitrilo en una funcionalidad amidino y haciendo reaccionar dicha funcionalidad amidino con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona en condiciones de formación de anillo de imidazol para proporcionar un compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo



40 (c) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

En algunos aspectos, la funcionalidad amidino de la parte (b) se forma tratando 4-(4-metilamino-3-nitrofenoxi)-pidirin-

2-carbonitrilo con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido sódico. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato amónico. En otro aspecto, el reactivo de amonio es benzoato de amonio.

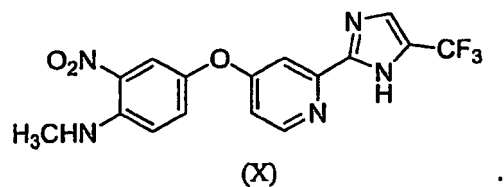
En algunos aspectos, las condiciones de formación de anillo imidazol de la parte (b) comprenden exponer el producto de reacción amidino a un ácido. En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético. En otro aspecto, el ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

En algunos aspectos, al anillo imidazol que forma las condiciones de la parte (b) comprende calentar el producto de reacción formado a partir de la reacción de la funcionalidad amidino con 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona. En algunos aspectos, el calentamiento se realiza en un disolvente alcohólico. Los disolventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas realizaciones, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a 100 °C. En otras realizaciones el calentamiento se realiza a aproximadamente 85 °C.

En algunos de dichos aspectos, el agente reductor de la parte (d) es ditionita sódica Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

En una realización, el compuesto de Fórmula (XI) se prepara

(a) haciendo reaccionar 4-metilamino-3-nitrofenol o un anión del mismo con 4-cloro-2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il) piridina para proporcionar un compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo

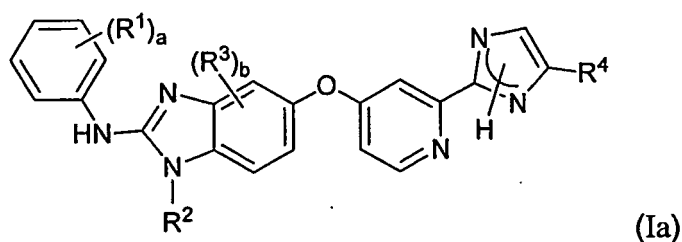


y

(b) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor para proporcionar un compuesto de Fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

En algunos de dichos aspectos, el agente reductor de la parte (b) es ditionita sódica Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que,

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o halo(alquilo C<sub>1-6</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

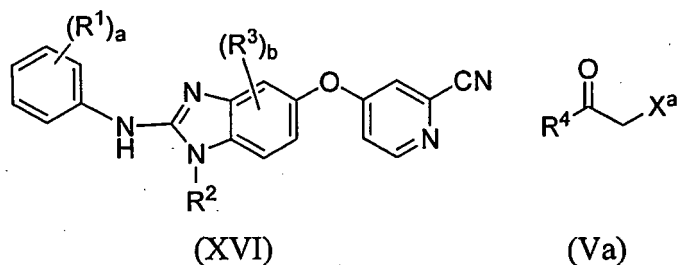
en la que;

a es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

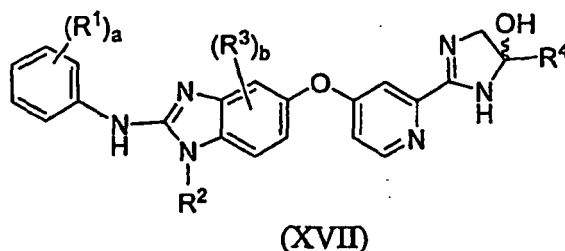
b es 0, 1, 2 ó 3;

comprendiendo el procedimiento:

(a) convertir la funcionalidad ciano de un compuesto de Fórmula (XVI) en una funcionalidad amidino y hacer reaccionar dicha funcionalidad amidino con un compuesto de Fórmula (Va) en la que X<sup>a</sup> es un grupo saliente



para proporcionar un compuesto de Fórmula (XVII)



- 5 y  
 (b) deshidratar un compuesto de Fórmula (XVII) para proporcionar un compuesto de Fórmula (Ia);  
 (c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero del mismo con un ácido para  
 dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;  
 (d) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (Ia) o un  
 tautómero del mismo en una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y  
 10 (e) opcionalmente convertir un compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero del mismo para dar un profármaco de  
 Fórmula (Ia).

En una realización, el grupo saliente  $X^a$  en el compuesto de Fórmula (Va) es halógeno. En otra realización,  $X^a$  es -  
 $SO_2R^{10}$ , en el que  $R^{10}$  es alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo, en el que alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo están opcionalmente sustituidos con de  
 uno a tres grupos halo, alcoxi  $C_{1-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$ ; en algunos aspectos,  $R^{10}$  es metilo o trifluorometilo.

- 15 En una realización, el compuesto de Fórmula (Va) es 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (es decir  $X^a$  es Br y  $R^4$  es  $CF_3$ ).

En una realización, el compuesto de Fórmula (XVI) es 4-[1-metil-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1H-benzimidazol-5-  
 iloxi]-piridin-2-carbonitrilo (es decir  $R^1$  es 4- $CF_3$ ,  $R^2$  es metilo y b es 0).

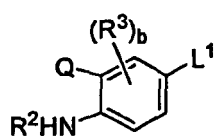
- 20 En una realización, la funcionalidad amidino de la parte (a) se forma a partir de una funcionalidad ciano tratando el  
 compuesto de Fórmula (XVI) con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido  
 sódico. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato amónico. En otro aspecto, el reactivo de amonio es  
 benzoato de amonio.

- 25 En una realización, la deshidratación de la parte (b) comprende exponer un compuesto de Fórmula (XVII) a un ácido.  
 En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido  
 metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético. En otro aspecto, el  
 ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

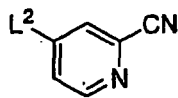
- 30 En otras realizaciones, la deshidratación de la parte (b) comprende calentar un compuesto de Fórmula (XVII) para  
 formar un compuesto de Fórmula (Ia). En algunos aspectos, la deshidratación de la parte (b) se realiza en un  
 disolvente alcohólico. Los disolventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas realizaciones, la  
 deshidratación se realiza a una temperatura de aproximadamente 80 °C a 100 °C. En otras realizaciones la  
 deshidratación se realiza a aproximadamente 85 °C.

En otra realización, el compuesto de Fórmula (XVI) se prepara

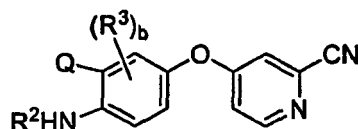
- (a) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII) con un compuesto de Fórmula (XIX) para  
 proporcionar un compuesto de Fórmula (XX)



(XVIII)



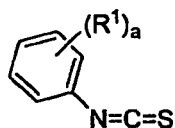
(XIX)



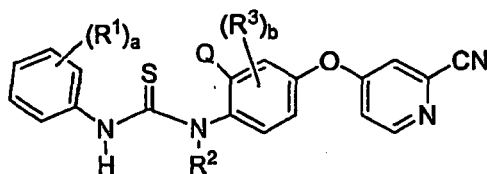
(XX)

en las que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $b$  son como se definen en el presente documento,  $Q$  es  $NH_2$  o  $NO_2$  y uno de  $L^1$  o  $L^2$  es halo y el otro de  $L^1$  o  $L^2$  es  $OH$  o un anión del mismo;

5 (c) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (XX) con un compuesto de Fórmula (XXI) en el que  $R^1$  y  $a$  son como se definen en el presente documento para proporcionar un compuesto de Fórmula (XXII)



(XXI)



(XXII) ;

(d) cuando en el compuesto de Fórmula (XXII)  $Q$  es  $NO_2$ , convirtiendo dicho compuesto en un compuesto de Fórmula (XXII) en el que  $Q$  es  $NH_2$ ; y

10 (e) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (XXII) en la que  $Q$  es  $NH_2$  con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar el compuesto de Fórmula (XVI).

En una realización, la parte (a) se realiza con base orgánica o inorgánica en un disolvente polar. En algunos aspectos, la base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $CaCO_3$  y  $K_2CO_3$ . En otros aspectos, el disolvente polar se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

15 En una realización, el compuesto de Fórmula (XVIII) es 4-metilamino-3-nitrofenol (es decir  $R^2$  es metilo,  $Q$  es  $NO_2$ ,  $b$  es 0, y  $L^1$  es  $OH$ ).

En una realización, el compuesto de Fórmula (XIX) es 4-cloro-2-ciano-piridina (es decir  $L^2$  es cloro).

En una realización, el compuesto de Fórmula (XX) es 4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo.

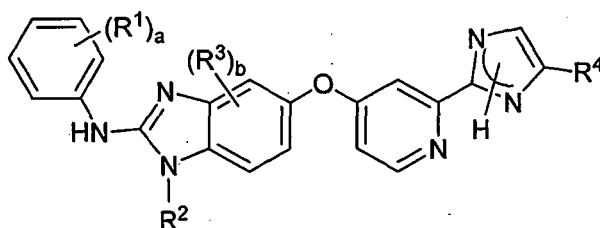
En una realización, el compuesto de Fórmula (XXI) es 4-trifluorometilfenilisotiocianato.

20 En una realización, la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXII) con un agente reductor. En algunos aspectos, el agente reductor es ditionita sódica.

En una realización, la parte (e) se realiza en acetonitrilo.

En una realización, el agente desulfurador en la parte (e) se selecciona entre el grupo que consiste en  $FeCl_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y  $POCl_3$ . En otras realizaciones, el agente desulfurador es cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio.

25 En otra realización, se proporciona un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero del mismo



(Ia)

en la que, cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ ,

(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o halo(alquilo C<sub>1-6</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> y halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>);

a es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

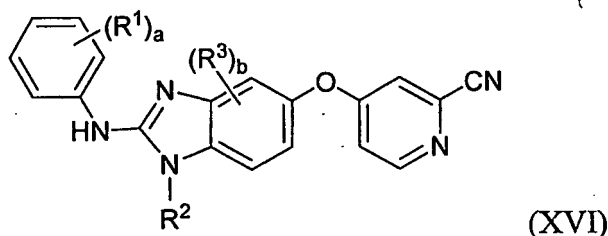
b es 0, 1, 2 ó 3;

comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero del mismo con un ácido para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

(b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (Ia) o un tautómero del mismo en una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un compuesto de intermedio que tiene la Fórmula (XVI)



en la que,

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfanilo, (alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o halo(alquilo C<sub>1-6</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo(alquilo C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub> y halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>);

a es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

b es 0, 1, 2 ó 3;

con la condición de que el compuesto no sea 4-[2-(4-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-ilo]piridin-2-carbonitrilo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (XVI) es 4-[1-metil-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1H-benzimidazol-5-ilo]piridin-2-carbonitrilo.

Los siguientes términos se emplean en la solicitud adjunta.

"Inhibidor Raf" se usa en el presente documento para referirse a un compuesto que muestra un CI<sub>50</sub> con respecto a la actividad Raf quinasa de no más de aproximadamente 100 mM y más típicamente no más de aproximadamente 50 mM, como se midió en el Ensayo de filtración Raf/Mek que se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/712.539.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo saturados que no contienen heteroátomos e incluyen grupos alquilo de cadena lineal, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Alquilo también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena ramificada, incluyendo pero sin limitación, los que se proporcionan a continuación a modo de ejemplo: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y otros. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. La expresión "alquilo C<sub>1-12</sub>" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a doce átomos de carbono. La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono.

"Alqueno" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación en el vinilo (>C=C<). Dichos grupos se ejemplifican, por ejemplo, por vinilo, alilo y but-3-en-1-ilo. Se

incluyen dentro de estos términos los isómeros cis y trans o mezclas de estos isómeros.

"Alcoxi" se refiere a RO-, en el que R es un grupo alquilo. La expresión "alcoxi C<sub>1-6</sub>", como se usa en el presente documento, se refiere a RO-, en el que R es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi y similares.

5 "(Alcoxi C<sub>1-6</sub>)carbonilo" se refiere a éster -C(=O)-OR, en el que R es alquilo C<sub>1-6</sub>.

"Amidino" o "funcionalidad amidino" se refiere al grupo -C(=NH)NH<sub>2</sub>. "Amidina" se refiere a un compuesto que contiene un grupo de este tipo.

"Aminocarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo -C(O)-NH<sub>2</sub>.

10 "Alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-NRR', en el que R es alquilo C<sub>1-6</sub> y R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-.

"Carboxilo" se refiere a -C(=O)-OH.

"Ciano", "carbonitrilo" o "nitrilo", o "funcionalidad ciano" se refiere a -CN.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo mono- o policíclico. Los grupos cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, fluoro y yodo.

"Halo(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un radical alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno. Un grupo más preferido de halo(alquilo C<sub>1-6</sub>) es trifluorometilo.

20 "Halo(alquil C<sub>1-6</sub>)fenilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido con un grupo halo(alquilo C<sub>1-6</sub>).

"Halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno. Un grupo más preferido de halo(alcoxi C<sub>1-6</sub>) es trifluorometoxi.

25 "Halo(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfonilo" y "halo(alquil C<sub>1-6</sub>)sulfanilo" se refieren a la sustitución de grupos sulfonilo y sulfanilo con grupos halo(alquilo C<sub>1-6</sub>) en los que sulfonilo y sulfanilo son como se definen en el presente documento (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>-haloalquilo o -S-haloalquilo).

30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos en el anillo en un anillo aromático siendo el resto de los átomos en el anillo átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados empleados en compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo ejemplares tienen de 5 a 14 átomos en el anillo e incluyen, por ejemplo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, diazapinilo, furanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirroilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

35 "Heterocicloalquilo" se refiere en el presente documento a sustituyentes cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los restos heterocicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo y similares.

"(Alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

40 "Heterocicloalquilcarbonilo" se refiere en el presente documento al grupo -C(O)-R<sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es heterocicloalquilo.

"(Alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilcarbonilo" se refiere al grupo -C(O)-R<sup>11</sup>, en el que R<sup>11</sup> es (alquil C<sub>1-6</sub>)heterocicloalquilo.

"Hidroxi" se refiere a -OH.

"Hidroxi(alquilo C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

"Hidroxi(alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo)" se refiere a un grupo alquil C<sub>1-6</sub> aminocarbonilo sustituido con hidroxilo.

45 "Imidato" o "éster imidato" se refiere al grupo -C(=NH)O- o a un compuesto que contiene un grupo de este tipo. Los ésteres de imidato incluyen, por ejemplo, el metil éster imidato -C(=NH)OCH<sub>3</sub>.



"Nitro" se refiere a  $\text{NO}_2$ .

"Sulfonilo" se refiere en el presente documento al grupo  $-\text{SO}_2-$ .

"Sulfanilo" se refiere en el presente documento al grupo  $-\text{S}-$ . "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$  en el que  $\text{R}^{12}$  es alquilo. "Alquilsulfanilo" se refiere a un sulfanilo sustituido de la estructura  $-\text{SR}^{12}$ , en el que  $\text{R}^{12}$  es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo y alquilsulfanilo empleados en compuestos de la presente invención incluyen (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )sulfonilo y (alquil  $\text{C}_{1-6}$ )sulfanilo. Por lo tanto, los grupos típicos incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo y metilsulfanilo (es decir, en los que  $\text{R}^{12}$  es metilo), etil-sulfonilo y etilsulfanilo (es decir, en los que  $\text{R}^{12}$  es etilo), propilsulfonilo y propilsulfanilo (es decir, en los que  $\text{R}^{12}$  es propilo) y similares.

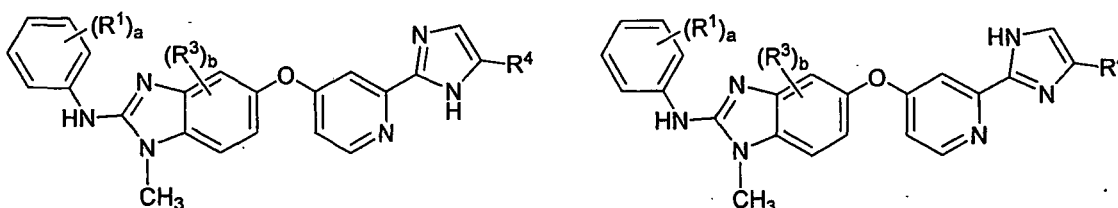
"Grupo protector hidroxilo" se refiere a grupos protectores para un grupo OH. La expresión como se usa en el presente documento también se refiere a la protección del grupo OH de un ácido COOH. Los grupos protectores hidroxilo adecuados, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos de este tipo en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999. Dichos grupos protectores hidroxilo incluyen éteres de alquílicos  $\text{C}_{1-6}$ , éteres bencílicos, p-metoxibencil éteres, silil éteres, ésteres, carbonatos y similares.

"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno por un radical mono-valente o divalente.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede aparecer dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxipropilo, 2-aminobutilo y similares) o en el extremo de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones de cadena lineal, ramificada o cíclica de carbonos o heteroátomos unidos covalentemente.

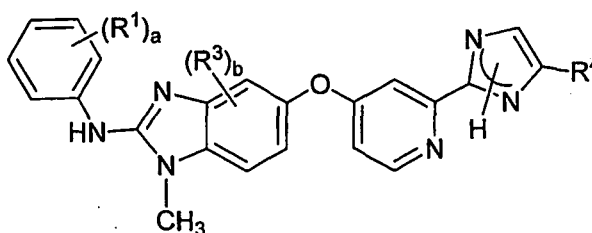
Se apreciará que las anteriores definiciones no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos flúor o un átomo de halógeno sustituido con otro átomo de halógeno). Dichos patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el experto en la materia.

También será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) o sus estereoisómeros, ésteres, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables pueden someterse a tautomerización y por lo tanto, pueden existir en diversas formas tautoméricas, en las que un protón de un átomo de una molécula se desplaza a otro átomo y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se disponen de forma consecutiva. Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Cuarta Edición, John Wiley y Sons, páginas 69-74 (1992). Como se usa en el presente documento, el término "tautómero" se refiere a los compuestos producidos por el desplazamiento del protón, y debe apreciarse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Por ejemplo, a continuación se muestran los tautómeros de un compuesto de Fórmula (I) en la que, solo para fines ilustrativos,  $\text{R}^2$  es metilo y c es 1:



35

Estos tautómeros también pueden representarse de la siguiente manera:



Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (II) o (III) o sus tautómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden comprender

átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Dichos átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar como resultado los compuestos de la invención que existen en forma de enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuando a la estereoquímica absoluta, tales como en las formas (R)- o (S)-. Como resultado, todos estos isómeros posibles, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención se incluyen en la presente invención. Las expresiones configuración "S" y "R", como se usan en el presente documento, son como se definen por la SECCIÓN E DE LAS RECOMENDACIONES DE LA IUPAC 1974, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45: 13-30 (1976). Las expresiones  $\alpha$  y  $\beta$  se emplean para las posiciones del anillo de los compuestos cíclicos. El lado  $\alpha$  del plano de referencia es el lado sobre el que se encuentra el sustituyente preferido en la posición numérica más baja. A los sustituyentes que se encuentran sobre el lado opuesto del plano de referencia se les asigna la descripción  $\beta$ . Ha de apreciarse que este uso difiere del que se hace para los estereoprecusores cíclicos, en los que " $\alpha$ " significa "por debajo del plano" y representa una configuración absoluta. Las expresiones configuración  $\alpha$  y  $\beta$ , como se usan en el presente documento, son como se definen por CHEMICAL ABSTRACT INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) párrafo 203.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales ácidas no tóxicas o de metales alcalinotérreos del compuesto, tautómero, estereoisómero, éster o profármaco de las Fórmulas (I) o (Ia). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de las Fórmulas (I) o (Ia) o haciendo reaccionar por separado las funciones de bases o ácidos con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o base, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero sin limitación, las que se indican a continuación: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo C<sub>1-6</sub>, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de fenil alquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de esta manera productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicas, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia), o haciendo reaccionar por separado restos de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes en base de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales sódicas, de litio, potásicas, cálcicas, de magnesio, de aluminio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero sin limitación amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas para la formación de sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

También se desvelan sales y formulaciones de los compuestos de la invención en las solicitudes provisionales tituladas "Formulations For Benzimidazol Piridyl Ethers" (Estados Unidos N° de serie 60/832715; número de expediente del mandatario PP028237.0001) presentada el 21 de julio de 2006 y "Salts of Benzimidazolil Piridyl Ethers and Formulations Thereof" (número de expediente del mandatario PP028258.0001) presentada el 30 de agosto 2006, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y succinatos de etilo.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el precursor de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Se proporciona un análisis exhaustivo en T. Higuchi y V.

Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Cameras in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

5 Será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) o los tautómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden procesarse *in vivo* a través del metabolismo en el cuerpo para producir metabolitos farmacológicamente activos que retienen la actividad como inhibidores de la enzima Raf quinasa. Los metabolitos activos de un compuesto de la invención pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. y col., J. Med. Chem. 40: 2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7): 765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34: 220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13: 224-331 (1984); 10 Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen y col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

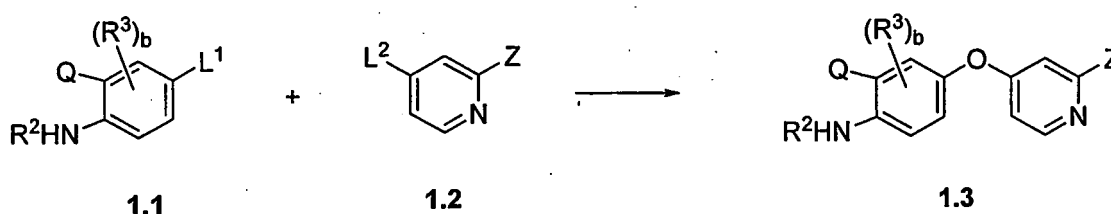
15 El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerosas que pueden tratarse de forma beneficiosa por la inhibición de una quinasa, particularmente Raf quinasa, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinoma (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovario, vejiga, pecho, próstata o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma vellosos del colon) y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma).

La presente invención se refiere a los procedimientos para preparar los compuestos de la invención y a los intermedios sintéticos útiles en dichos procedimientos, como se describe en más detalle a continuación.

20 El Esquema 1 ilustra la construcción el resto biaril éter central de los compuestos de la invención. El Compuesto **1.1** se hace reaccionar con el compuesto **1.2** en el que uno de L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> es halo y el otro de L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> es OH para formar el éter **1.3**. El acoplamiento puede realizarse en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o dimetilsulfóxido en presencia de una base y también puede realizarse a una temperatura elevada o a la temperatura de reflujo. Las bases adecuadas incluyen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, KOH, NaOH o KF-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Journal of Organic Chemistry, Vol. 63, N° 18, 1998 págs. 6338-6343). El grupo Q en el compuesto **1.1** puede ser NH<sub>2</sub> o un precursor amino, tal como NO<sub>2</sub> o un grupo amino protegido que puede convertirse más tarde en la amina mediante reducción o desprotección respectivamente de los precursores amino. El grupo Z en el compuesto **1.2** puede ser un grupo imidazolilo sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup> o un grupo funcional que puede usarse para formar un grupo imidazolilo de este tipo. Los grupos funcionales adecuados un aldehído, o cualquier precursor aldehído, tal como un éster o carbonitrilo que pueda convertirse posteriormente en el aldehído. Los grupos éster y carbonitrilo pueden reducirse para dar el aldehído con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio. Z también puede ser -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es un grupo protector hidroxilo. El aldehído puede estar sin enmascarar en una fase posterior por desprotección del grupo R<sup>5</sup> y la oxidación del alcohol resultante para dar el aldehído. La conversión del aldehído en un grupo imidazolilo sustituido se muestra en el Esquema 3. En el Esquema 6 se muestran otros procedimientos para formar el grupo imidazolilo sustituido.

35

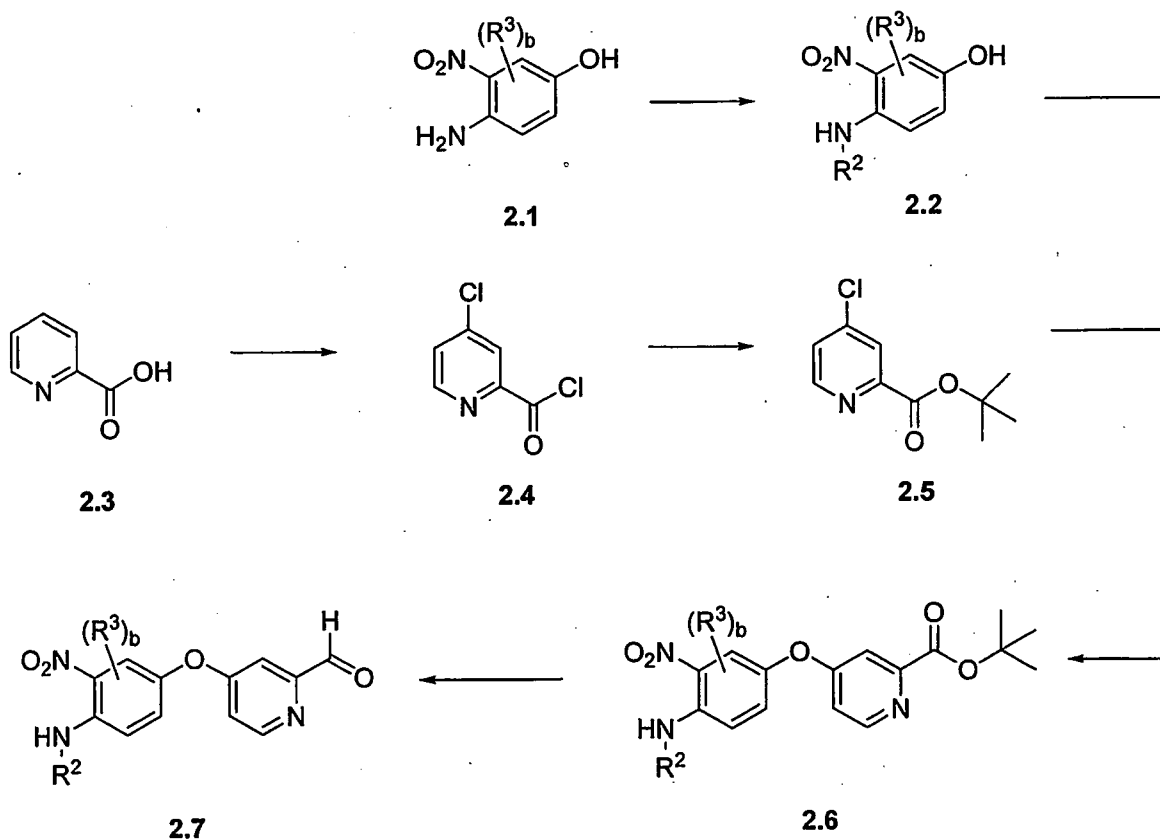
ESQUEMA 1



40 El Esquema 2 muestra un ejemplo de una síntesis de ciertos biaril éteres. Se apreciará que, para fines ilustrativos, el Esquema 2 emplea los siguientes patrones de sustitución: Q es NO<sub>2</sub>, L<sup>1</sup> es OH, L<sup>2</sup> es Cl y Z es un éster t-butílico. Se muestra un ejemplo de la síntesis de aldehído **2.7**, en la que R<sup>2</sup> es metilo y b es 0 en el Ejemplo 1. La amina **2.1** puede convertirse en la alquil amina **2.2** a través de varios procedimientos conocidos. En un aspecto, la amina **2.1** se trata con anhídrido acético y ácido fórmico para formar la formamida correspondientes que puede reducirse para dar la alquil amina **2.2**. Los agentes reductores adecuados incluyen NaBH<sub>4</sub> en presencia de BF<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Como alternativa, la alquil amina **2.2** puede sintetizarse haciendo reaccionar la amina **2.1** con anhídrido trifluoroacético, alquilando la amida correspondiente con un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo, y eliminando el grupo protector trifluoroacetamida por tratamiento con una base, tal como NaOH.

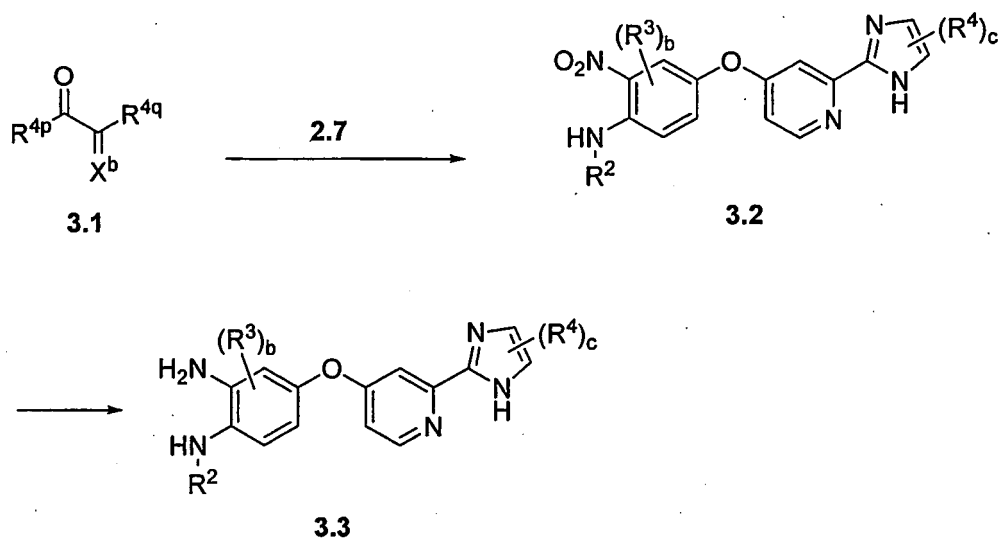
45 El cloruro **2.5** puede prepararse tratando el ácido picolínico **2.3** con exceso de cloruro de tionilo para formar el cloruro de ácido **2.4** que después se expone a dicarbonato de di-t-butilo y piridina para dar el cloruro **2.5**. El acoplamiento del alcohol de la alquil amina **2.2** con el cloruro **2.5** en condiciones básicas da el éter **2.6** que puede convertirse directamente en el aldehído **2.7** por reducción con hidruro de diisobutilaluminio o en dos etapas por 50 reducción del éster **2.6** para dar el alcohol seguido de oxidación para dar el aldehído.

ESQUEMA 2



5 El Esquema 3 ilustra la formación del anillo imidazol. El aldehído **2.7** puede hacerse reaccionar con el compuesto **3.1** en el que  $X^b$  es  $=O$  o  $=NHOH$  y  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  son independientemente H o  $R^4$ , en el que  $R^4$  es como se ha definido anteriormente, con la condición de que al menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  sea  $R^4$ . La reacción puede realizarse en un disolvente polar, tal como una mezcla de acetato de etilo/etanol y en presencia de  $NH_4OH$  para proporcionar el compuesto **3.2**. El grupo nitro del compuesto **3.2** puede reducirse para dar la amina **3.3** por tratamiento con un agente reductor, tal como ditionita sódica ( $Na_2S_2O_4$ ).

ESQUEMA 3



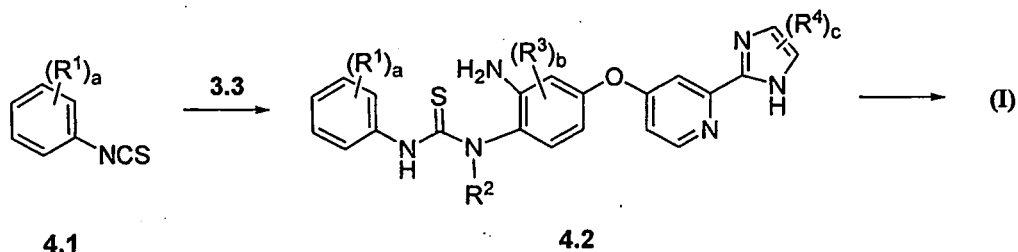
10

El Esquema 4 ilustra la formación del anillo bencimidazol. La diamina **3.3** se hace reaccionar con el tioisocianato **4.1** para proporcionar la tiourea **4.2**. El tratamiento de **4.2** con un agente desulfurador da un compuesto de Fórmula (I).

La expresión "agente desulfurador" se refiere a agentes adecuados para realizar el cierre del anillo, tales como  $\text{FeCl}_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio,  $\text{POCl}_3$ , o un haluro de alquilo, tal como yoduro de metilo. También pueden usarse reactivos de Mukaiyama modificados (Journal of Organic Chemistry, Vol. 70, N° 7, 2005 págs. 2835-2838).

5

## ESQUEMA 4

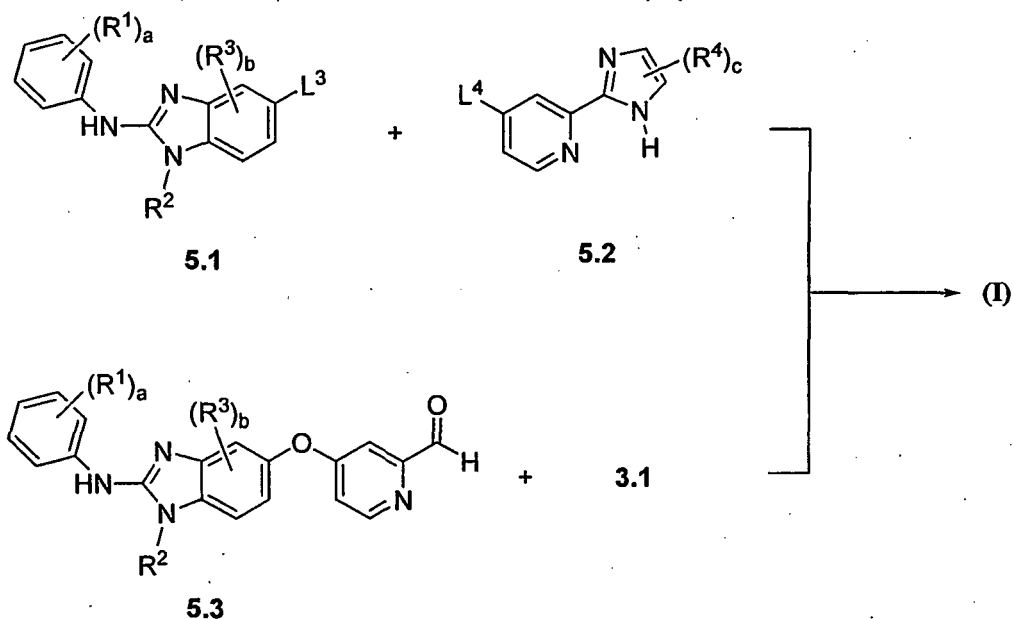


10

Como alternativa, los compuestos de la invención pueden sintetizarse modificando la secuencia las reacciones de acoplamiento. El Esquema 5 ilustra el acoplamiento de 5.1 con 5.2 para formar el enlace éter y el acoplamiento de 5.3 con 3.1 para formar el anillo imidazol, formando la penúltima etapa el núcleo pentacíclico completamente acoplado. Para los intermedios 5.1 y 5.2, uno de  $L^3$  o  $L^4$  es halo y el otro de  $L^3$  o  $L^4$  es OH. Estos intermedios pueden prepararse como se ha mostrado en los esquemas previos empleando los materiales de partida y/o grupos protectores adecuados en las secuencias de reacción apropiadas. Dichos factores se conocen por el experto en la materia. El aldehído 5.3, por ejemplo, puede prepararse por reducción del carbonitrilo correspondiente, la síntesis del cual se conoce en el Ejemplo 71, con hidruro de diisobutilaluminio. La reacción del aldehído 5.3 de acuerdo con el Esquema 3 anterior con la cetona 3.1 proporciona compuestos de Fórmula (I).

15

## ESQUEMA 5

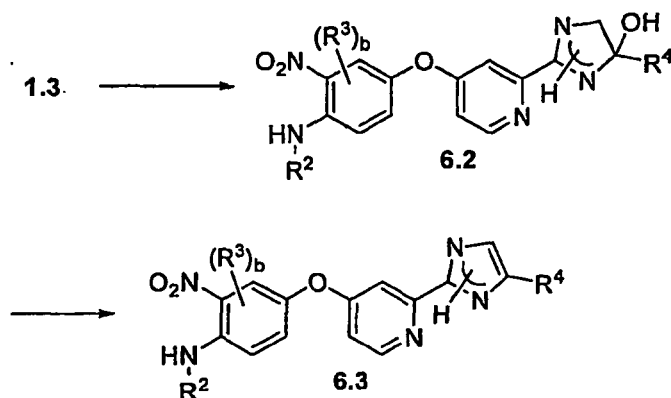


20

25

Se apreciará que los intermedios de imidazol usados en las reacciones de acoplamiento pueden prepararse usando otras rutas sintéticas. Un procedimiento de este tipo se muestra en el Esquema 6. El compuesto 1.3, en el que Z es ciano, se convierte en un compuesto en el que Z es un grupo amidino. Esta transformación puede realizarse haciendo reaccionar 1.3 con un alcóxido, tal como metóxido, para convertir el carbonitrilo en un imidato éster que después se hace reaccionar con un reactivo de amonio, tal como acetato amónico o benzoato de amonio para formar la amidina. La reacción de la amidina con el compuesto (Va), en el que  $X^a$  es un grupo saliente, proporciona el compuesto 6.2 alquilado o ciclado o un tautómero del mismo. El calentamiento del compuesto 6.2 conduce a la eliminación del agua (deshidratación) y la formación del intermedio 6.3. Otras condiciones de deshidratación incluyen el tratamiento de 6.2 con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético, así como con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Las cuatro reacciones - formación de imidato éster, formación de amidina, alquilación/ciclación y deshidratación - se realizan típicamente en una secuencia de una sola etapa.

ESQUEMA 6



Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos pueden usarse solos o en composiciones junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y mejoradores de la administración del fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse junto con uno o más agentes distintos usados en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles junto con agentes terapéuticos conocidos y agentes anti-cancerosos, y combinaciones de los compuestos desvelados en el presente documento con otros agentes quimioterapéuticos anti-cancerosos están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en Cancer Principles and Practice of Oncology, V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia será capaz de entender que combinaciones de agentes serán útiles en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Dichos agentes anti-cancerosos incluyen, pero sin limitación, los que se exponen a continuación: moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y señalización de supervivencia, agentes que inducen a apoptosis y agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular. Los compuestos de la invención también son útiles cuando se co-administran con terapia de radiación.

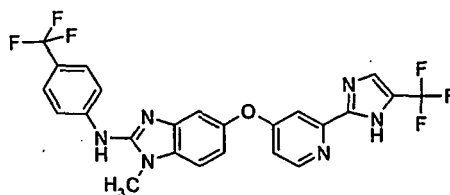
La presente invención se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

En los Ejemplos que se exponen a continuación, así como a lo largo de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen su significado generalmente aceptado.

IQPA	Espectroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica
cm	Centímetro
°C	Grados Celsius
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMC	Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
g	Gramos
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	Alcohol isopropílico
l	Litro
PACL	Área de porcentaje de cromatografía líquida
MeCN	Acetonitrilo
ml	Mililitros
NaOMe	Metóxido sódico
1-PrOH	1-Propanol
TEA	Trietilamina
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

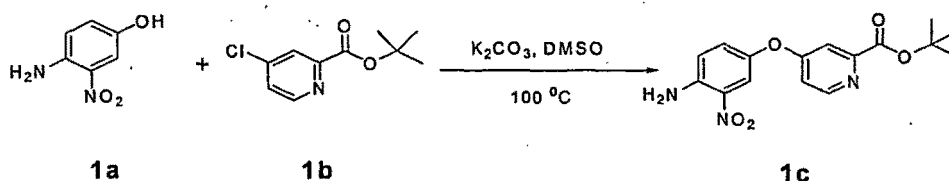
**Ejemplo 1**

Preparación de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina



5

Etapa 1



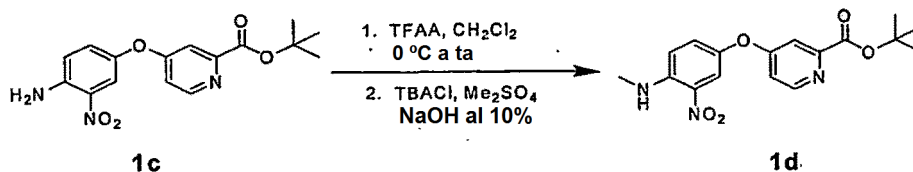
10

15

20

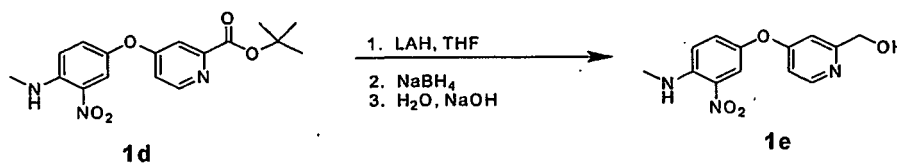
Un matraz de tres bocas de 500 ml se equipó con un agitador mecánico y se cargó con  $K_2CO_3$  (4,15 g, 30 mmol). El recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se secó a la llama. El aparato se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purgó con argón. Al matraz de reacción se le añadieron 4-amino-3-nitrofenol **1a** (3,08 g, 20 mmol), 4-cloropiridin-2-carboxilato de terc-butilo **1b** (5,2 g, 24 mmol) y DMSO seco (dimetilsulfóxido, 30 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100 °C durante 14 h. La reacción se vertió sobre tampón fosfato helado (pH = 7) y el matraz de reacción se aclaró bien con MTBE (metil terc-butil éter) y agua. La mezcla bifásica combinada se filtró a través de Celite (>2 cm de lecho corto). Las fases se repartieron, se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 100 ml), se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. El residuo en bruto se absorbió sobre  $SiO_2$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:1, 2:1, 1:1 de hexanos-EtOAc (acetato de etilo)), formando 4,92 g (14,9 mmol, rendimiento del 74%) de **1c** en forma de un sólido de color amarillo pardo. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 2,8, 5,8, Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,15 (s a, 2 H), 1,62 (s, 9 H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,8, 164,0, 151,8, 151,5, 143,4, 143,2, 131,5, 129,8, 121,0, 118,0, 114,2, 113,1, 83,0, 28,4; p.f. 163-166 °C.

Etapa 2



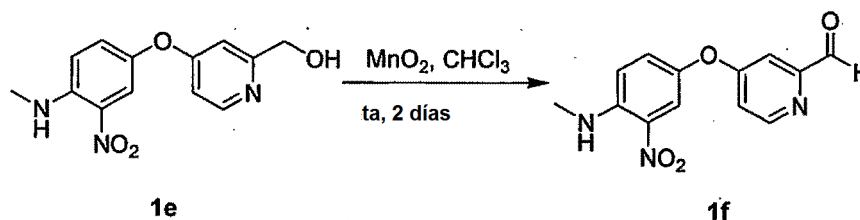
A una solución de la nitroanilina **1c** (5,62 g, 17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85 ml) a 0 °C se le añadió TFAA (anhídrido trifluoroacético 2,4 ml, 3,6 g, 17 mmol). Después, el baño de refrigeración se eliminó y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron TBAC1 (cloruro de tetrabutilamonio, 2,5 g, 8,5 mmol),  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (dimetilsulfato, 3,2 ml, 4,3 g 34 mmol) y NaOH al 10% (34 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y las fases resultantes se repartieron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron. El residuo en bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 de hexanos/ $\text{EtOAc}$ ), dando 4,5 g (13,0 mmol, 76%) de **1d** en forma de un sólido amarillo-naranja. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d a, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,25 (dd ap., J = 2,8, 9,1 Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 3,04 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 1,59 (s, 9 H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,9, 164,1, 151,5, 144,7, 142,1, 130,4, 118,8, 115,5, 114,1, 112,9, 82,9, 30,4, 28,5; p.f. 187-189 °C.

## Etapa 3



Un matraz de tres bocas, fondo redondo y de 500 ml seco a la llama se purgó con  $\text{N}_2$  y se cargó con LAH (hidruro de litio y aluminio, 3,0 g, 75 mmol) y THF seco (240 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente el éster t-butilico **1d** (20,7 g, 60 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2,27 g, 60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más a temperatura ambiente. Después, las mezclas de reacción se trataron con la adición gota a gota sucesiva de agua (3 ml), NaOH al 15% (3 ml) y agua (9 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite y los sólidos restantes se lavaron con  $\text{EtOAc}$  y metanol. Las porciones combinadas orgánicas se evaporaron, el residuo en bruto resultante se absorbió sobre  $\text{SiO}_2$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida (97:3 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ ), proporcionando 7,63 g (27,7 mmol, 46%) de un sólido de color rojo-naranja como **1e**. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,05 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 3,07 (d, J = 5,23 Hz, 3 H).

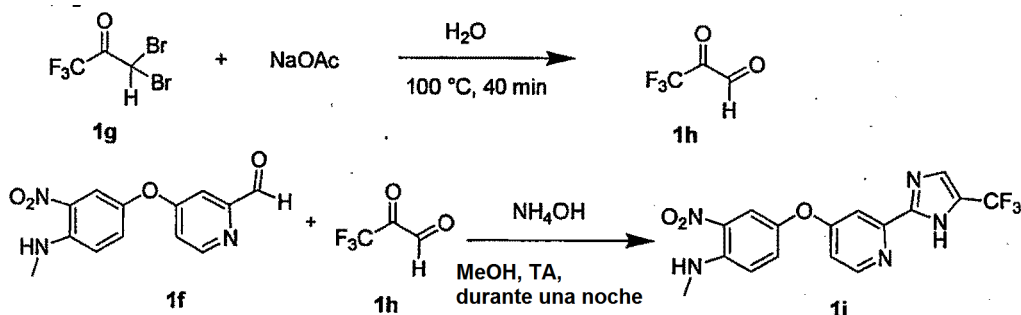
## Etapa 4



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el alcohol bencilico **1e** (1,38 g, 5,0 mmol),  $\text{MnO}_2$  (6,52 g, 75 mmol) y  $\text{CHCl}_3$  (20 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y los sólidos restantes se lavaron sucesivamente con  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{EtOH}$ . Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, se adsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (98:2 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{MeOH}$ ), dando 790 mg (2,89 mmol, 58%) de un sólido de color naranja como **1f**. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,01 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 7,96 (d, J = 2,75 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,48 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,47, 5,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 3,08 (d, J = 5,23 Hz, 3 H).



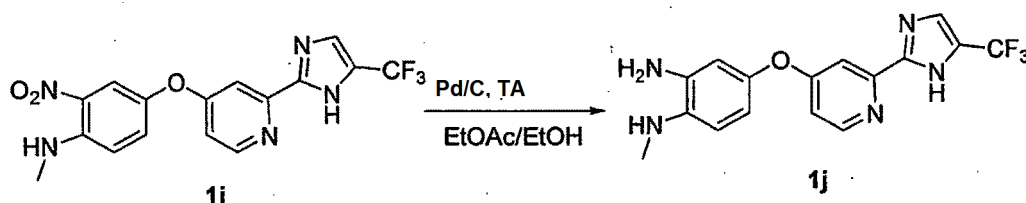
## Etapa 5



5 Formación del anillo imidazol (Baldwin, J. J.; Engelhardt, E. L.; Hirschmann, R; Lundell, G. F.; Ponticello, G. S. J. Med. Chem 1979, 22, 687): Se añadió el compuesto **1g** (Lancaster (Windham, NH), 25,75 ml, 136,5 mmol) a una solución de NaOAc (acetato sódico, 22,4 g, 273 mmol) en H<sub>2</sub>O (60 ml) y la solución resultante calentó a 100 °C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió la solución de **1h** a una suspensión de **1f** (25 g, 91 mmol) en NH<sub>4</sub>OH (150 ml) y metanol (450 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC (cromatografía de capa fina; 95:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) mostró el consumo completo de **1f**. El producto en bruto se concentró en una suspensión acuosa y se repartió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado.

10 La fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, dando 31,6 g de **1i** (83 mmol) en forma de un sólido de color naranja (rendimiento del 91%).

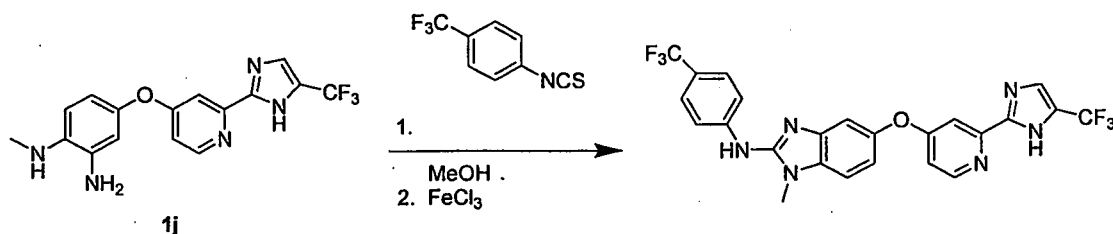
## Etapa 6



15 Una suspensión de la nitroanilina **1i** (45,76 g, 120 mmol) en MeOH (220 ml) y EtOAc (200 ml) se roció con N<sub>2</sub> durante 20 min y después se cargó con una suspensión de Pd al 10%/C (12,77 g, 120 mmol) en MeOH (60 ml). La reacción se purgó con H<sub>2</sub> y se mantuvo en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 días. La reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y los sólidos recogidos se lavaron sucesivamente con MeOH y EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron, el sólido resultante se destiló azeotrópicamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después se secó durante una noche al vacío, dando 40,17 g (115 mmol) de **1j** en forma de un polvo de color castaño (rendimiento del 96%).

20 CLEM m/z 336,1 (MH<sup>+</sup>), T<sub>r</sub> = 1,81 min.

## Etapa 7



25 Se añadió isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (23,37 g, 115 mmol) a una solución en agitación de la diamina **1j** (40,17 g, 115 mmol) en MeOH (460 ml) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se determinara que la reacción se había completado, a la reacción se le añadió una solución de FeCl<sub>3</sub> (20,52 g, 126,5 mmol) en MeOH (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se añadió a un embudo de decantación de 3 l que contenía EtOAc (750 ml) y agua (750 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (se guardó la fase acuosa).

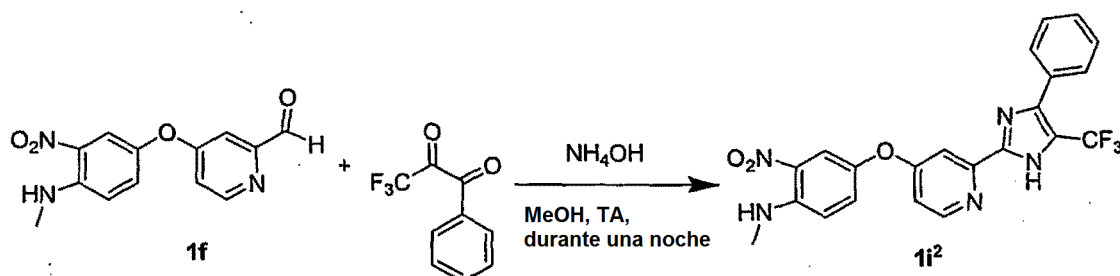
30 Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y

salmuera, después se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron. La fase acuosa guardada se hizo básica ( $\text{pH} = 10$ ) mediante la adición de una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se añadió la suspensión resultante en un embudo de decantación de 3 l que contenía EtOAc (500 ml). La mezcla se agitó, la emulsión resultante se filtró a través de papel de filtro, después las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, después se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se añadieron al material extraído previamente y se concentraron. El producto combinado se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml), se adsorbió sobre  $\text{SiO}_2$  y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Una trituración final del material con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  produjo {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina en forma de un sólido puro de color blanco. CLEM (espectroscopía de masas-cromatografía líquida)  $m/z$  519,1 (MH<sup>+</sup>); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,61 (dd,  $J = 2,2, 8,5$  Hz, 1 H), 7,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,56 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 7,38 (d ap.,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,23 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1 H), 6,96 (dd,  $J = 2,2, 8,5$  Hz, 1 H), 6,93 (dd,  $J = 2,5, 5,5$  Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H); CLEM  $m/z = 519,0$ ,  $T_r = 2,57$  min (MH<sup>+</sup>); Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ : C 55,6, H 3,11, N 16,21; Encontrado: C 55,81, H 3,43, N 16,42; p.f.: 217-220 °C (desc.).

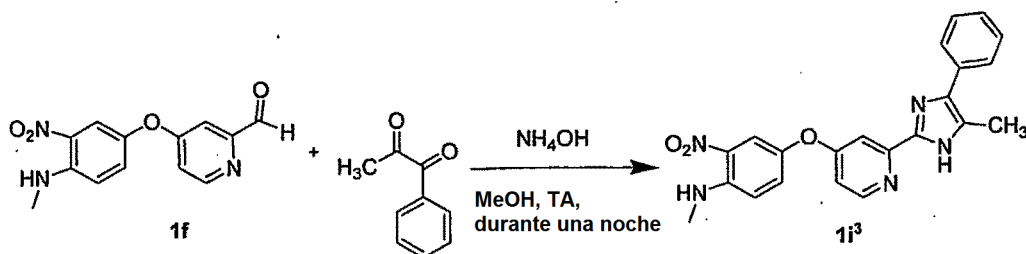
El siguiente ejemplo describe procedimientos para preparar compuestos de imidazol disustituídos.

### 15 Ejemplo 1a

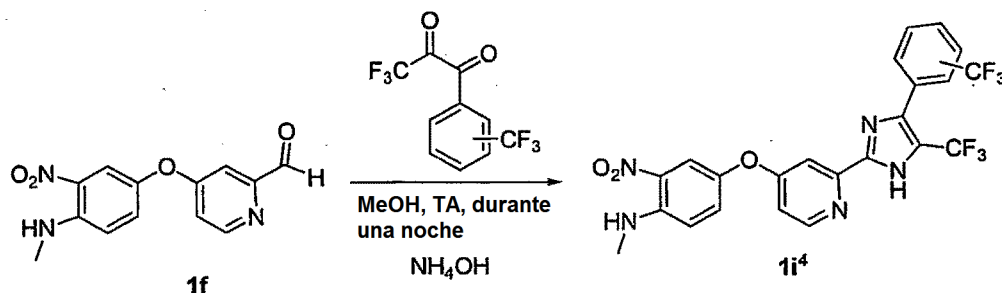
El Intermedio  $1i^2$  se sintetizó siguiendo la etapa 5 del Ejemplo 1 usando 3,3,3-trifluoro-1-fenilpropano-1, 2-diona dihidrato como se muestra a continuación (MeOH = metanol, TA = temperatura ambiente, min = minutos):



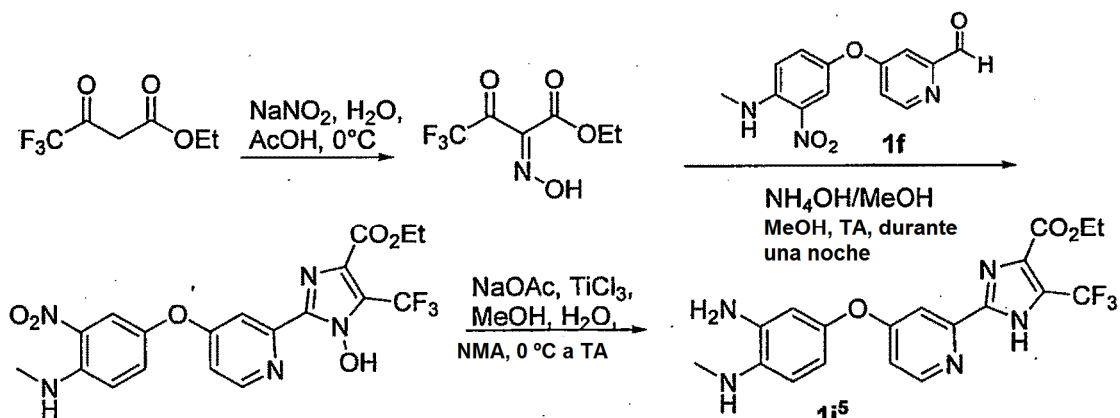
20 El Intermedio  $1i^3$  se sintetizó siguiendo la etapa 5 del Ejemplo 1 usando 1-fenil-1,2-propanodiona en lugar de  $1h$  como se muestra a continuación:



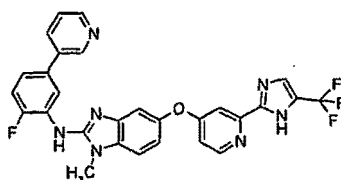
El Intermedio  $1i^4$  se sintetizó siguiendo la etapa 5 del Ejemplo 1 usando 1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-propanodiona o 1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-propanodiona como se muestra a continuación:



25 El Intermedio  $1i^5$  se sintetizó siguiendo la etapa 5 del Ejemplo 1, junto con los procedimientos de la Patente de Estados Unidos N° 5.374.615, usando (2Z)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanoato de etilo hecho a partir de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo como se muestra a continuación (AcOH = ácido acético, NaOAc = acetato sódico, NMA = N-metil acetamida):

**Ejemplo 2**

Preparación de (2-Fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

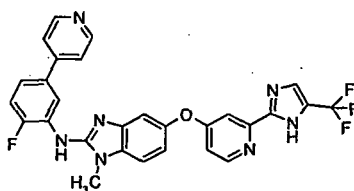


5

Se sintetizó (2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando 3-(4-Fluoro-3-isotiocianato-fenil)-piridina. CLEM  $m/z$  546,1 (MH<sup>+</sup>),  $T_r$  1,82 min.

**Ejemplo 3**

10 Preparación de (2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

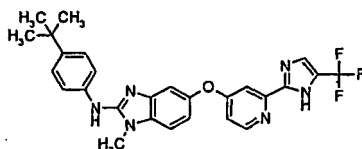


15

Se sintetizó (2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando 4-(4-fluoro-3-isotiocianato-fenil)-piridina. CLEM  $m/z$  546,5 (MH<sup>+</sup>),  $T_r$  1,83 min.

**Ejemplo 4**

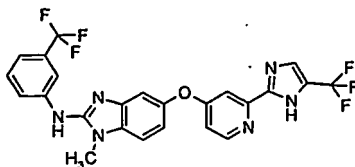
Preparación de (4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



Se sintetizó (4-terc-butil-fenil)-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il]-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isotiocianato de 4-terc-butilfenilo. CLEM m/z 425,4 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,56 min.

### **Ejemplo 5**

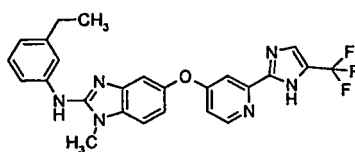
- 5 Preparación de {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina



- 10 Se sintetizó {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo. CLEM m/z 519,4 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,3 6 min.

### **Ejemplo 6**

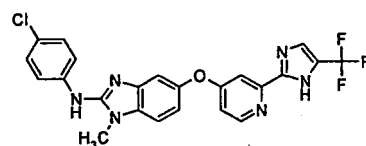
Preparación de (2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



- 15 Se sintetizó (3-etil-fenil)-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il]-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 3-etil fenilo. CLEM m/z 479,4 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,32 min.

### **Ejemplo 7**

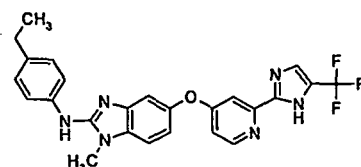
- 20 Preparación de (4-Cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



Se sintetizó (4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 4-clorofenilo. CLEM m/z 485,4 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,23 min.

- 25 **Ejemplo 8**

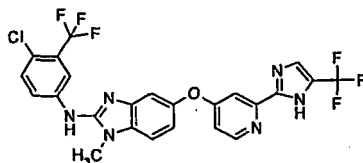
Preparación de (4-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



Se sintetizó (4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isotiocianato de 4-etilfenilo. CLEM m/z 479,5 (MH+), *Tr* 2,31 min.

### **Ejemplo 9**

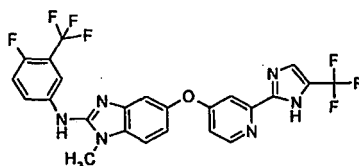
- 5 Preparación de (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



- 10 Se sintetizó (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo. CLEM m/z 553,4 (MH+), *Tr* 2,51 min.

### **Ejemplo 10**

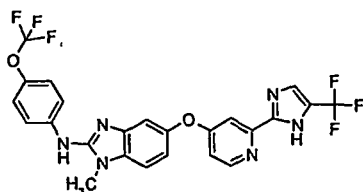
Preparación de (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



- 15 Se sintetizó (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo. CLEM m/z 537,4 (MH+), *Tr* 2,40 min.

### **Ejemplo 11**

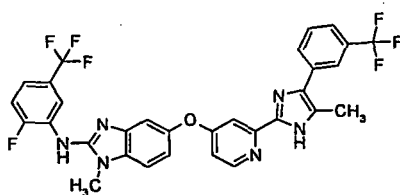
- 20 Preparación de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina



Se sintetizó {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina como se ha descrito anteriormente en la Etapa 7 del Ejemplo 1 usando isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo. CLEM m/z 535,4 (MH+), *Tr* 2,24 min.

- 25 **Ejemplo 12**

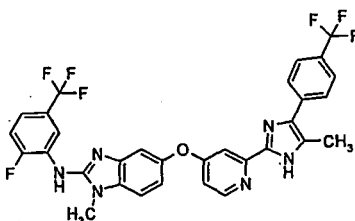
(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina



Se sintetizó (2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina usando procedimiento similares como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo. CLEM  $m/z$  627,5 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,79 min.

### 5 **Ejemplo 13**

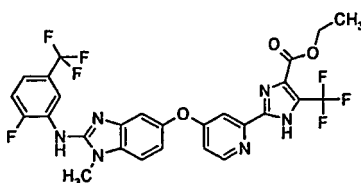
Preparación de (2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina



10 Se sintetizó (2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo. CLEM  $m/z$  627,5 (MH<sup>+</sup>), *Tr* 2,79 min.

### **Ejemplo 14**

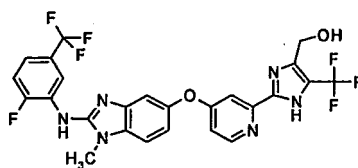
Preparación de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico



15 Se sintetizó éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico usando procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1 usando isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo. CLEM  $m/z$  609,5 (MH<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 15**

20 Preparación de (2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il)-metanol

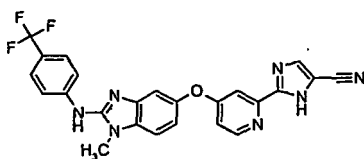


Se añadió gota a gota Red-A1 (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, al 65% en peso en tolueno, 0,1 ml) a una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-

- 5 piridin-2-il]-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,0104 g, 0,017 mmol) en tolueno. Se observó efervescencia y después de 20 min, la reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y NaOH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando 5,9 mg de (2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il]-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il)-metanol en bruto que se purificó adicionalmente por RP HPLC (HPLC de fase inversa), dando 1,1 mg del compuesto puro (pureza del 98%). CLEM m/z 567,1 (MH<sup>+</sup>), Tr 2,40 min.

### Ejemplo 16

Preparación de 2-{4-[1-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il]-3H-imidazol-4-carbonitrilo



- 10 Una suspensión de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina se preparó de acuerdo con Ejemplo 1 (1,83 g, 3,4 mmol) y NH<sub>4</sub>OH al 28% (23 ml) en MeOH (10 ml), se cerró herméticamente en un tubo y se calentó a 140 °C durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción en bruto se añadió a un embudo de decantación y se repartió con EtOAc (50) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto en bruto se absorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il]-3H-imidazol-4-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 476,1 (MH<sup>+</sup>)

### Ejemplos 17-59b

Los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 1 (Ejemplos 17-59b) se prepararon siguiendo los procedimientos que se han descrito para los Ejemplos 1-16. Diversos materiales de partida usados en la síntesis de los compuestos serán evidentes para un experto en la materia (por ejemplo, Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. J. Chem Soc. Perkin Trans 1 1990, 2293).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH <sup>+</sup>
17		(3-tert-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	515,4
18		{1-Metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina	559,3
19		(3-tert-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	507,1
20		[4-Fluoro-3-(tetrahydro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	539,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
21		(4-Bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	529,1
22		(4-Fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	511,3
23		{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina	551,2
24		(2-Fluoro-5-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	511,1
25		(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	537,0
26		(5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	525,1
27		(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	483,1
28		(2-Cloro-4-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	553,0
29		(5-terc-Butil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	541,1



(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
30		(2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	546,5
31		(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	613,1
32		(2-Cloro-5-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	629,0
33		{1-Metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-{3-trifluorometil-fenil}-amina	595,1
34		(3-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	555,1
35		(4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	583,2
36		(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	553,1
37		(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	559,1

(continuación)

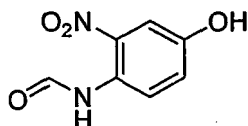
Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
38		(2-Cloro-5-trifluorometilfenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	575,1
39		(4-terc-Butil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	529,3
40		{1-Metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina	541,2
41		(5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	547,2
42		[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	549,2
43		Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico	527,1
44		Ester etílico del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico	625,0
45		(2-Fluoro-4-trifluorometilfenil)- 1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina	537,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
46		(2-Cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	485,1
47		(2,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	511,1
48		(3,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	511,2
49		{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-trifluorometil-fenil)-amina	519,1
50		(2-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	479,2
51		(4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona	609,2
52		(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico	556,1
53		{1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-amina	551,1
54		(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina	567,4
55		{6-Metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometilfenil)-amina	549,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	MH+
56		(4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona	591,2
57		{1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina	533,1
58		(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[1-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico	538,1
59		2-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-5-trifluorometil-fenol	535,3
59a		2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo	494,1
59b		3-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-6-trifluorometil-fenol	535,3

**Ejemplo 60**Preparación de *N*-(4-hidroxi-2-nitrofenil)-formamida

5 Puede prepararse *N*-(4-hidroxi-2-nitrofenil)-formamida de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se preparó un matraz de reacción de 5 bocas de 3 l equipado con una sonda de temperatura interna, un controlador de la temperatura, un manto de calentamiento, un agitador mecánico, un embudo de adición de 1 l y una entrada de nitrógeno. El reactor siguió con nitrógeno durante 5 minutos.
2. Se cargó anhídrido acético (245 ml) en el matraz. Se agitó en una atmósfera de nitrógeno.

3. Se cargó en una porción ácido fórmico (125 ml) (se observó una exotermia debido a la mezcla y la reacción entre anhídrido acético y el ácido fórmico).

4. Se ajustó el punto final de la temperatura interna (TI) a 60 °C y se inició el calentamiento. Después de que la temperatura interna (TI) alcanzara 60 °C, se agitó y se mantuvo durante 2 horas más.

5. Se enfrió el contenido con un baño de hielo.

6. Cuando la TI alcanzó la temperatura ambiente (aprox. 20 °C), se empezó a añadir en porciones una solución de 4-amino-3-nitrofenol (160 g) en 700 ml de THF anhidro (tetrahidrofurano) a través del embudo de adición de 1 l a fin de que la TI no excediera de 40 °C. El producto comenzó a precipitar en forma de un sólido de color amarillo.

7. Cuando la adición se completó, se reemplazó el baño de hielo por un manto de calentamiento. Se ajustó el punto final de la TI a 60 °C y comenzó el calentamiento.

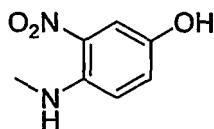
8. Se controló el progreso de la reacción por HPLC. Normalmente, la reacción dura menos de 1 hora.

9. Cuando el material de partida tenía <1% de área, se añadieron 500 ml de agua. Se enfrió a temperatura ambiente con un baño de hielo.

10. Se recogió el producto por filtración al vacío. Se lavó la torta de filtro con 3 x 200 ml de agua. Se secó al aire, y adicionalmente se secó en una estufa a 50 °C durante 27 min a alto vacío con aire suave o corriente de nitrógeno hasta se alcanzó un peso constante.

### **Ejemplo 61**

Preparación de 4-metilamino-3-nitrofenol



Puede prepararse 4-metilamino-3-nitrofenol de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se preparó un matraz de reacción de 3 bocas de 500 ml equipado con una sonda de temperatura interna y una entrada de nitrógeno. El reactor se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos.

2. Se cargó *N*-(4-hidroxi-2-nitrofenil)-formamida (5 g) y THF anhidro (tetrahidrofurano, 100 ml) en el reactor. Se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>, proporcionando una suspensión de color amarillo.

3. Se añadió lentamente el dietileterato de trifluoruro de boro (3,83 ml) mediante una jeringa.

4. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

5. Se añadió en porciones el borohidruro sódico (1,04 g) mediante un embudo de adición.

6. Se agitó la reacción durante una hora y se controló la reacción por HPLC cada hora en lo sucesivo (la reacción típicamente duró 3 horas).

7. Cuando la muestra de HPLC mostró que el material de partida era de menos del 1,0% se añadió lentamente HCl 1 M (40 ml) mediante una jeringa durante un periodo de 10 minutos.

8. Se agitó durante 60 minutos.

9. Se añadió NaOH 1 M según fue necesario mediante una jeringa para llegar a un pH de 7 ± 0,5.

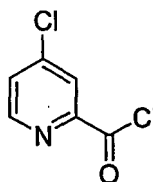
10. La mezcla de reacción se vertió en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se concentró a presión reducida (20 mm de Hg, a 25 °C) hasta que se retiraron aprox. 100 ml de líquido transparente.

11. Al recipiente de reacción se le añadió agua (100 ml). Se enfrió a 0 ± 2 °C con agitación. El producto se separó por precipitación en forma de un sólido de color rojo.

12. El producto se recogió por filtración al vacío a través de un embudo sinterizado grueso. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 20 ml). Se secó al aire y después se secó en una estufa a 50 °C/27 en Hg hasta que se alcanzó un peso constante. Se enviaron muestras para su análisis.

### **Ejemplo 62**

Preparación de cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo

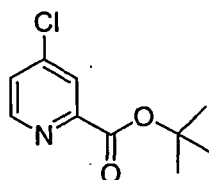


Puede prepararse cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se preparó un matraz de reacción de 5 bocas de 5 l equipado con una sonda de temperatura interna (TI), un controlador de la temperatura, un manto de calentamiento, un condensador, un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno, un salida de gas en la parte superior del condensador que se conecta a una trampa de líquidos de 2 bocas de 2 l que a su vez se conecta a una torre de lavado de 12 l cargada con aprox. 6 litros de una solución 8 M de NaOH y se agitó con un agitador magnético. El reactor se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 minutos y después se retuvo el filtro de nitrógeno.
2. En el reactor se cargó cloruro de tionilo (1,18 l) seguido de bromuro potásico (38,4 g) mientras se mantuvo en agitación moderada (aprox. 200 rpm).
3. Se cargó ácido picolínico (397 g) en el reactor.
4. Se ajustó el punto final de la TI a 80 °C y comenzó el calentamiento.
5. Se tomaron muestras y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Normalmente, la reacción duró 14 horas hasta que se completó. La extensión del calentamiento dará como resultado más decloración.
6. Cuando la reacción se consideró que estaba completa (estaba presente menos del 1% de ácido picolínico en la mezcla de reacción), el calentamiento se detuvo. Se eliminó el manto de calentamiento.
7. Cuando la TI estaba por debajo de 30 °C, se transfirió el líquido a un matraz de reacción de 3 l. Se aclaró el reactor de 5 l con 700 ml de tolueno. Se transfirieron los aclarados al matraz de 3 l. Se eliminó el exceso de SOCl<sub>2</sub> y el tolueno a presión reducida. Se repitió el procedimiento con 2 x 700 ml de tolueno. Se eliminaron todos los disolventes, produciendo un sólido de color amarillo-naranja. A la mezcla de reacción se le añadió tolueno (400 ml). La mezcla resultante se llevó a la siguiente etapa.

### 20 **Ejemplo 63**

Preparación de éster t-butilico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico

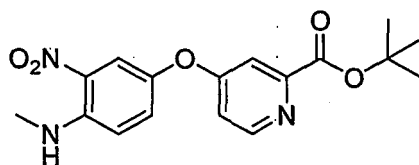


Puede prepararse éster t-butilico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 12 l (4 bocas) con un agitador mecánico y un termómetro.
2. Se cargó el reactor con tolueno (1 l), piridina (977,7 g) y dicarbonato de di-t-butilo (BOC)<sub>2</sub>O (855,5 g).
3. El reactor se enfrió a fin de que la temperatura interna fuera de 0 °C.
4. Al reactor se le añadió cloruro de 4-cloropiridin-2-carbonilo (686 g) a tal velocidad que se mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de 5 °C.
5. La reacción se dejó alcanzar lentamente la temp. amb. (~20 °C) y se agitó durante 16 horas.
6. Cuando la reacción se consideró que estaba completa usando HPLC (<0,5% de área del material de partida) la reacción se lavó con agua (2 x 4 l) y después una solución 1 M de HCl (2 x 2 l).
7. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tolueno y la piridina residual.
8. Se añadió tolueno (500 ml) y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, obteniendo el producto deseado.

### 35 **EJEMPLO 64**

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-metilainino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico



Puede prepararse éster t-butilico del ácido 4-(4-metilainino-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipo un matraz de fondo redondo de 3 l con un agitador mecánico, un termómetro y una entrada de nitrógeno.
2. Se cargó el reactor con el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 g).
3. Se llevó el recipiente de reacción a una atmósfera inerte.
4. Se cargó el reactor con 4-metilainino-3-nitrofenol (100 g), éster t-butilico del ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico

(127 g) y DMSO seco (1 l).

5. Se agitó la reacción vigorosamente y se calentó a 100 °C.

6. Cuando la reacción se consideró que estaba completa usando HPLC (<0,5% de área de éster t-butílico del ácido 4-(4-cloropiridin-2-carboxílico), se vertió la mezcla de reacción caliente en 3 l de agua fría en agitación (por volumen).

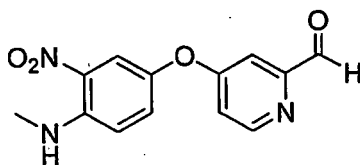
7. Se aisló el compuesto deseado por filtración, como un sólido de color naranja a naranja-pardo.

8. El sólido aislado se aclaró con agua (2 x 200 ml) seguido de heptano (2 x 200 ml).

9. El material se secó en una estufa de vacío @ 45-50 °C hasta que se consiguió un peso constante.

### **Ejemplo 65**

10 Preparación de 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-carbaldehído



Puede prepararse 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-carbaldehído de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 1000 ml con una entrada de nitrógeno, un agitador mecánico y un termómetro.

2. Se cargó el reactor con éster t-butílico del ácido 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)-piridin-2-carboxílico (10 g) a través de un embudo de adición en polvo.

3. Se añadió 2-metil THF (100 ml) a través de un embudo de adición en polvo.

4. El reactor se enfrió hasta una temperatura interna de -25 °C.

5. Se añadió el DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio, 1,5 M en tolueno; 72 ml) mediante un embudo de adición a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna por debajo de -15 °C.

6. Se analizó la reacción por HPLC o CG (cromatografía de gases), comprobando la desaparición de éster.

7. Se agitó la reacción a -20 °C, controlándola cada hora.

8. Si la reacción falla al progresar después de 2 horas, se añadirán 0,5 equivalentes más de DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) y se controlará la reacción. Repetir este paso hasta que todo el éster se consuma.

9. Una vez la reacción esté completa interrumpir lentamente con MeOH (10 ml).

10. Se añadió tartrato potásico sódico (40 g) a 200 ml de agua y se agitó hasta su disolución.

11. A la mezcla de reacción se le añadió la solución acuosa y se dejó calentar a TA.

12. Al recipiente de reacción se le añadió 2-metil THF (100 ml).

13. Se calentó la reacción a 50 °C durante 1 hora con agitación.

14. Se dejó que las fases se separaran.

15. Se retiró la fase acuosa inferior.

16. Se filtró la fase orgánica a través de un lecho de celite.

17. Se aclaró el celite con 2-metil THF (2 x 50 ml).

18. Se añadió la mezcla de reacción en un matraz de fondo redondo de 500 ml.

19. La mezcla de reacción se concentró hasta ~50 ml por destilación.

20. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C con agitación.

21. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C.

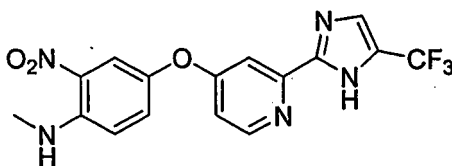
22. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado grueso.

23. Se dejó que los sólidos se secan sobre el filtro de 30 minutos a 1 hora.

24. Los sólidos se analizaron por CG y RMN para determinar el % de alcohol, suspendiéndolos en metanol a 30 °C durante 1 hora (5 ml de metanol por g de compuesto) si fue necesario para retirar la impureza de alcohol.

### **Ejemplo 66**

Preparación de 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitrobenzenamina



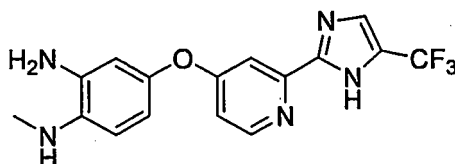
45 Puede prepararse 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitrobenzenamina de acuerdo con

el siguiente procedimiento:

1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 2 l (3 bocas) con un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura y un condensador.
2. Se cargó el reactor con agua (590 ml) a través de un embudo de adición de polvo.
- 5 3. Se comenzó la agitación de la mezcla y el reactor se cargó con acetato sódico (240 g).
4. El matraz usado se aclaró para la carga de acetato sódico con agua (30 ml).
5. Se calentó la reacción a 50 °C.
6. Se añadió en porciones 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (395 g) a 50 °C manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 100 °C.
- 10 7. Se calentó la reacción a una temperatura interna de 100 °C.
8. Después de agitar la reacción durante 1 hora a 100 °C, se eliminó una muestra para su análisis.
9. La reacción se mantuvo en agitación a 100 °C hasta que el material de partida fue de <1,5%.
10. Una vez que la reacción estuvo completa, se enfrió la mezcla de reacción a <65 °C.
11. Mientras que la reacción se enfriaba, se equipó un matraz de fondo redondo de 5 l (con camisa de 4 bocas) con una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura, un condensador de reflujo y un agitador mecánico.
- 15 12. El reactor de 5 l se cargó con acetato de etilo (500 ml) a través de un embudo de adición en polvo y la agitación comenzó.
13. El reactor de 5 l se cargó con 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-carbaldehído (200 g) a través de un embudo de adición en polvo.
- 20 14. El embudo de adición en polvo se aclaró con acetato de etilo (200 ml) en el reactor de 5 l.
15. Se cargó el reactor de 5 l con etanol al 95% (1,3 l).
16. La mezcla de reacción de piruvaldehído se transfirió desde el reactor de 2 l al reactor de 5 l. En este momento, la temperatura de la mezcla era de -35 °C.
- 25 17. Se añadió lentamente en porciones NH<sub>4</sub>OH conc. (1,3 l) controlando la temperatura. La reacción era exotérmica por lo que los primeros 500 ml deben añadirse en porciones manteniendo la temperatura interna por debajo de 50 °C. El tiempo de adición total era de -25 minutos. Las elevadas temperaturas provocaron que el producto final se volviera más rojo.
18. Se calentó el reactor de 5 l a 50 °C.
- 30 19. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C. En este momento, la solución era normalmente de color rojizo-naranja.
20. Se controló la reacción cada hora hasta que se completó la reacción.
21. Una vez que la reacción se consideró que se había completado, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C durante 2 horas.
- 35 22. El producto se aisló por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes gruesas.
23. El reactor se aclaró con etanol frío (150 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
24. El reactor de 5 l se cargó con agua (2 l).
25. El reactor se agitó y se enfrió a 10 °C.
- 40 26. La torta húmeda se transfirió del filtro al reactor de 5 l.
27. Se agitó a 10 °C durante 60 minutos.
28. El producto se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes gruesas.
29. El reactor se aclaró con agua (250 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
30. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante 1 hora.
- 45 31. El producto se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 l (un solo cuello) y se secó con movimiento usando un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 45 °C hasta que se registró un peso constante.

### **Ejemplo 67**

Preparación de 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina



50 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

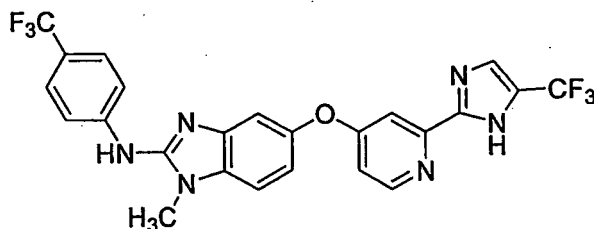
1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 2 l (4 bocas) con un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura, purga de nitrógeno y un condensador de reflujo.
2. El reactor se cargó con EtOH (125 ml) a través del embudo de adición en polvo. La agitación comenzó rápidamente.



3. El reactor se cargó con 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitrobenzenamina (50 g) a través del embudo de adición en polvo.
4. La reacción se calentó a 50 °C.
5. Mientras que la reacción se calentaba, se cargó un Erlenmeyer de 250 ml con agua (75 ml) a través de un embudo de adición en polvo. La agitación comenzó rápidamente.
6. Se cargó el Erlenmeyer de 250 ml con 3,0 equiv. de carbonato sódico (41,92 g) a través de un embudo de adición en polvo.
7. La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron.
8. Una vez que la suspensión alcanzó 50 °C, la mezcla de carbonato sódico se transfirió desde el Erlenmeyer de 250 ml a la mezcla de reacción a través del embudo de adición en polvo.
9. Se cargó un Erlenmeyer de 250 ml con agua (75 ml) a través del embudo de adición en polvo. La agitación comenzó rápidamente.
10. Se cargó el Erlenmeyer de 250 ml con 1,0 equiv. de ditionita sódica (22,95 g) a través del embudo de adición en polvo justo antes de la adición al matraz de reacción.
11. Los sólidos se agitaron rápidamente hasta que se disolvieron en su mayor parte.
12. La mezcla de ditionita sódica se transfirió rápidamente desde el Erlenmeyer de 250 ml a la mezcla de reacción a través del embudo de adición en polvo.
13. Se agitó la reacción a 50 °C durante 30 minutos.
14. Se cargó un Erlenmeyer de 250 ml con agua (75 ml) a través del embudo de adición en polvo. La agitación comenzó rápidamente.
15. Se cargó el Erlenmeyer de 250 ml con 1,0 equiv. de ditionita sódica (22,95 g) a través del embudo de adición en polvo justo antes de la adición al matraz de reacción.
16. Los sólidos se agitaron rápidamente hasta que se disolvieron en su mayor parte.
17. La mezcla de ditionita sódica se transfirió rápidamente desde el Erlenmeyer de 250 ml a la mezcla de reacción a través del embudo de adición en polvo.
18. Se agitó la reacción a 50 °C durante 30 minutos.
19. Se cargó un Erlenmeyer de 250 ml con agua (150 ml) a través del embudo de adición en polvo.
20. Se cargó el Erlenmeyer de 250 ml con 2,0 equiv. de ditionita sódica (45,90 g) a través del embudo de adición en polvo justo antes de la adición al matraz de reacción.
21. Los sólidos se agitaron rápidamente hasta que se disolvieron en su mayor parte.
22. La mezcla de ditionita sódica se transfirió rápidamente desde el Erlenmeyer de 250 ml a la mezcla de reacción a través del embudo de adición en polvo.
23. Se agitó la reacción a 50 °C durante 60 minutos.
24. Se recogió una muestra para verificar que la reacción se había completado.
25. Si la reacción estaba completa >98%, se procedió con la etapa 36. Si no, se continuó con la etapa 26.
26. Se cargó el matraz de reacción de 2 l con 1,0 equiv. de ditionita sódica (22,95 g) a través del embudo de adición en polvo.
27. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a 50 °C durante 60 minutos.
28. Se recogió una muestra para verificar que la reacción se había completado.
29. Si la reacción estaba completa >98%, se procedió con la etapa 36. Si no era así, se continuó con la etapa 30.
30. Se cargó el matraz de reacción de 2 l con 1,0 equiv. de carbonato sódico (13,97 g) a través de un embudo de adición en polvo.
31. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a 50 °C durante 15 minutos.
32. Se cargó el matraz de reacción de 2 l con 1,0 equiv. de ditionita sódica (22,95 g) a través del embudo de adición en polvo.
33. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a 50 °C durante 60 minutos.
34. Se recogió una muestra para verificar que la reacción se había completado.
35. Cuando la reacción se había completado >98%, se procedió con la etapa 36.
36. Una vez que la reacción se determinó que se había completado, se cargó el matraz de reacción de 2 l con agua (125 ml) a través de un embudo de adición en polvo.
37. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 1 hora.
38. El producto se aisló por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes gruesas.
39. El reactor se aclaró con agua (50 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
40. La torta húmeda se secó sobre el filtro hasta que dejó de gotear.
41. Se cargó el matraz de reacción de 2 l con agua (500 ml) a través de un embudo de adición en polvo.
42. La torta se transfirió de nuevo al matraz de reacción a través de un embudo de adición en polvo.
43. El material se agitó a temperatura ambiente durante 60 min.
44. El producto se aisló por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes gruesas.
45. El reactor se aclaró con agua (25 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
46. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora.
47. El producto se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 l (un único cuello) y secó dando vueltas un evaporador rotatorio con una temperatura de baño de 50 °C hasta que se registró un peso constante.

**Ejemplo 68**

Preparación de {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



- 5 Puede prepararse {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina de acuerdo con el siguiente procedimiento:
1. Se equipó un matraz de fondo redondo de 4 bocas y de 2 l con un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura, una purga de nitrógeno y un condensador.
  2. El reactor se cargó con 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N1-metilbenceno-1,2-di-amina (200 g) a través del embudo de adición en polvo.
  3. El reactor se cargó con acetonitrilo (1 l) a través del embudo de adición en polvo.
  4. Comenzó la agitación de la mezcla a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno.
  5. Después de  $20 \pm 5$  min, el reactor se cargó con isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (104 g) a través del embudo de adición en polvo.
  6. Se tomó una muestra 30 min después de la adición del isotiocianato para verificar que la reacción se había completado.
  7. Una vez que la reacción estaba completa, la mezcla se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado con paredes gruesas.
  8. El reactor se aclaró con acetonitrilo (200 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
  9. Los sólidos eliminados se lavaron con acetonitrilo (200 ml).
  10. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 3 l con un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura, purga de nitrógeno y un condensador.
  11. El reactor se cargó con N,N-diisopropiletilamina a través del embudo de adición en polvo.
  12. El reactor se cargó con cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio a través del embudo de adición en polvo en cuatro porciones equivalentes cada 10 min (un tiempo de adición total de 30 min). Después de la adición final, se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 10 min más.
  13. La reacción se calentó a  $50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ .
  14. Se recogió una muestra 30 minutos después de calentar la muestra para verificar que la reacción se había completado.
  15. Una vez que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se transfirió a través de un filtro de cápsula en línea de 0,2 mm a un matraz de fondo redondo de 3 l equipado como en la etapa 10.
  16. Se añadió el agua a través del embudo de adición en polvo.
  17. La reacción se calentó a  $50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ .
  18. Después de calentar durante 2 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción a  $20\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 h más.
  19. El producto se aisló por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes medianas.
  20. El reactor se aclaró con 2:1 de acetonitrilo/agua (300 ml). El aclarado se transfirió al filtro.
  21. La torta de filtro se lavó con 2:1 de acetonitrilo/agua (300 ml).
  22. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora.
  23. El producto se transfirió a un plato de secado y el material se secó en una estufa de vacío a  $70 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$  con un pequeño flujo de nitrógeno hasta que la cantidad de acetonitrilo residual era de menos de 410 ppm.
  24. Para la recristalización, el producto se calentó a reflujo en 15 volúmenes (peso con respecto a volumen) de EtOH en un reactor equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna, un controlador de temperatura, purga de nitrógeno y un condensador.
  25. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, cuando que el cabezal de destilación se sustituyó por el condensador.
  26. El EtOH se retiró por destilación hasta que quedaron 4 volúmenes. El calentamiento se detuvo y se añadió un volumen de agua.
  27. La mezcla se dejó enfriar a  $0\text{-}5 \text{ }^\circ\text{C}$ .
  28. El producto se aisló por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado de paredes medianas.
  29. El reactor se aclaró con 4:1 de EtOH/agua (1 volumen). El aclarado se transfirió al filtro.
  30. La torta de filtro se lavó con agua (1 volumen).
  31. La torta húmeda se secó sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora.
  32. El producto se transfirió a un plato de secado y el material se secó en una estufa de vacío a  $50 \text{ }^\circ\text{C} \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$

con un pequeño flujo de nitrógeno hasta que se consiguió un peso constante.

### **Ejemplo 69**

Preparación de {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina

- 5 Se añadió isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (200 mg, 1 mmol) se añadió a una mezcla de 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina (350 mg, 1 mmol) en 3 ml de acetonitrilo. La reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se controló por HPLC. Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,2 mmol) seguido de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (270 mg, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El calentamiento se detuvo y se añadieron 1,5 ml de agua. Después de agitar la mezcla durante 2 h, el sólido se  
10 recogió por filtración y se lavó con 2:1 de acetonitrilo/agua (3 x 1 ml), proporcionando 317 mg (61%) del compuesto del título.

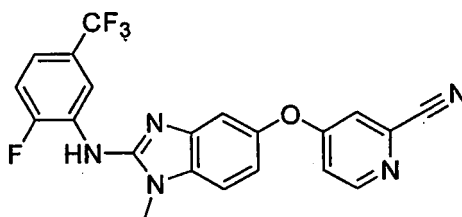
### **Ejemplo 70**

Preparación de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina

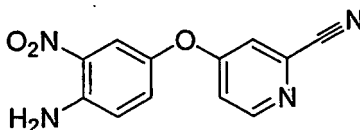
- 15 Se añadió isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (200 mg, 1 mmol) a una mezcla de a 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N1-metilbenceno-1,2-diamina (350 mg, 1 mmol) en 3 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, el análisis por HPLC mostró la conversión completa. Se agitó una mezcla de tiourea (553 mg, 1 mmol) en POC<sub>l</sub><sub>3</sub> (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C. Después del calentamiento durante 2 h y el control por HPLC, se proporcionó el compuesto  
20 del título.

### **Ejemplo 71**

Preparación de 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridina-2-carbonitrilo

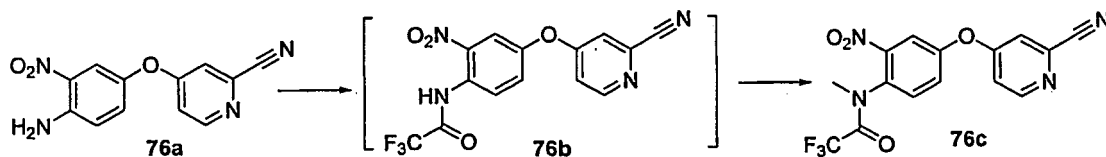


Etapa 1. Síntesis de 4-(4-Amino-3-nitro-fenoxi)piridin-2-carbonitrilo



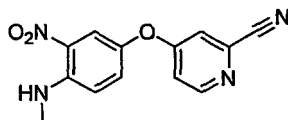
- 25 Se secó al vacío carbonato potásico (9 g) con calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-amino-3-nitrofenol (3,4 g), 4-cloro-2-cianopiridina (3,0 g) y dimetilsulfóxido (30 ml, anhidro). El sistema se agitó en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 103 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/H<sub>2</sub>O (500 ml), el precipitado se recogió, se lavó (H<sub>2</sub>O), se disolvió (EtOAc), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se dividió, dando un sólido.  
30 Se suspendió (Et<sub>2</sub>O), se recogió, se secó al aire (4,1 g (73,5%)) y se recogió un segundo cultivo (0,55 g, 10%). M/z=257 (M+1).

Etapa 2. Síntesis de N-[4-(2-Ciano-piridin-4-iloxi)-2-nitro-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida



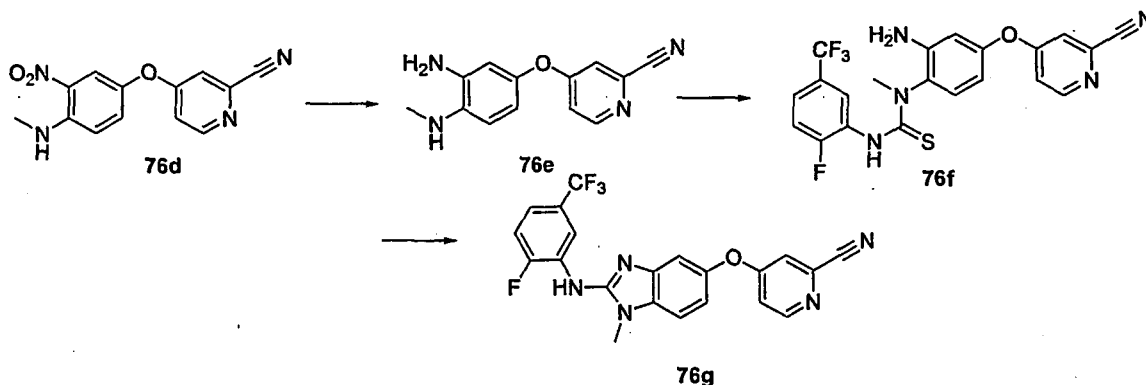
Se secó al vacío carbonato potásico (1,6 g) con calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente y se suspendió en diclorometano (30 ml) con 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)piridin-2-carbonitrilo (2,0 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C y se añadió anhídrido trifluoroacético puro (2,2 ml). Después de 10 min a 0 °C, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó (H<sub>2</sub>O, NaCl ac.), se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se filtró y se dividió, dando una espuma de color amarillo. m/z = 353 (M+1). Este producto se usó sin purificación. Se añadió yodometano (0,53 ml) a una suspensión de carbonato potásico (1,858 g) en dimetilformamida DMF (30 ml) que contenía el compuesto **76b** (7,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió sobre H<sub>2</sub>O (300 ml), se extrajo (Et<sub>2</sub>O, 3 x 150 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron (H<sub>2</sub>O, NaCl ac.), se secaron (carbonato potásico), se filtraron y se separaron, produciendo un aceite de color naranja (7,4922 g). m/z = 367 (M+1).

Etapa 3. Síntesis de 4-(4-Metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



Se añadió gota a gota NaOH (1 ml, ac. 1 N) a una solución de N-[4-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-2-nitro-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (**76c**, 440 mg) en etanol (6 ml) a temperatura ambiente. Después de 40 min, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se recogieron cristales de color naranja brillante, se lavaron (H<sub>2</sub>O) y se secaron al aire (311,1 mg 94%). m/z = 271 (M+1)

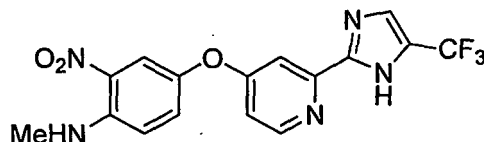
Etapa 4. Síntesis de 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-fenilamino)-1-metil-1H-benzimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo:



Se suspendió paladio sobre carbono (46 mg, 10% p/p) en MeOH (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió la suspensión resultante, en una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de 4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (311 mg) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La atmósfera se intercambió con hidrógeno, y el sistema se agitó vigorosamente en 1 atm de hidrógeno durante 1 h. Después, la atmósfera se intercambió por nitrógeno, la mezcla se filtró (celite) y el filtrado se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. m/z = 242 (M+1). Se añadió isotiocianato de 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo (250 mg) a una solución del compuesto **76e** en MeOH (10 ml). La solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después, a la reacción se le añadió FeCl<sub>3</sub> anhidro (1,3 equiv., 244 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió la mezcla de reacción en bruto a un embudo de decantación que contenía EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera, después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. Este material se cromatografió (gradiente de MeOH al 0-5% en diclorometano sobre gel de sílice) para aislar el compuesto deseado con un rendimiento del 28% del compuesto **76g**. m/z= 428 (M+1).

**Ejemplo 72**

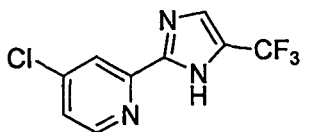
Preparación de 4-(2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitrobenzenamina



- 5 Se añadió NaOMe (1,5 ml, 6,3 mmol, 25% en peso en MeOH) a una mezcla de 4-(4-(metilamino)-3-nitrofenoxi)piridin-2-carbonitrilo (1,72 g, 6,3 mmol) en 1-PrOH (10 ml). La mezcla se calentó a 50 °C (temperatura interna). Después de calentar durante 1 h, el análisis por HPLC indicó la conversión del material de partida. Se añadió NH<sub>4</sub>OAc (1,46 g, 18,9 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 1 h a 70 °C, la mezcla se calentó a 85 °C. Simultáneamente, se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,8 ml, 7,56 mmol) en 4 porciones de 0,2 ml cada 30 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante 20 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se
- 10 añadió agua (10 ml). Después de agitar durante varias horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. Después de 1 h en el baño de hielo/agua, el sólido se recogió por filtración y se lavó con 1:1 de 1-PrOH/agua (2 x 7 ml). El sólido se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante aprox. 16 h, proporcionando 0,982 g (41%) del compuesto del título.

**Ejemplo 73**

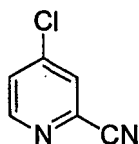
- 15 Preparación de 4-cloro-2-(5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piridina



- 20 Se añadió NaOMe (0,46 ml, 2 mmol, 25% en peso en MeOH) a una mezcla de 4-cloro-2-ciano-piridina (277 mg, 2 mmol) en 1-PrOH (3 ml). La mezcla se calentó a 50 °C (temperatura de bloqueo de reacción). Después de calentar durante 1 h, el análisis por HPLC indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió NH<sub>4</sub>OAc (462 mg, 6 mmol). Después de 1 h a 70 °C, la mezcla se calentó a 85 °C. Simultáneamente, se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,25 ml, 2,4 mmol) en 4 porciones de 0,063 cada 30 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante aprox. 20 h. El producto en bruto fue del 72,4% (LCAP) mediante el análisis por HPLC y se confirmó por el análisis por CL-EM.

**Ejemplo 74**

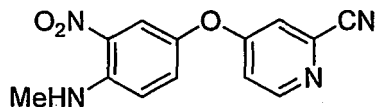
- 25 4-Cloro-2-ciano-piridina



- 30 Se enfriaron 4-cloro-2-piridinacarboxamida (93,9 g, 0,6 moles) y TEA (125 ml, 0,9 moles) en EtOAc (500 ml) a 0,2 °C a través de una unidad de enfriamiento externa. Se añadió TFAA (92 ml, 0,66 moles) mediante un embudo de adición durante 40 min. La temperatura interna se elevó a 10 °C durante la adición. La temperatura al completarse la reacción fue de 0,0 °C. Después de la adición, el enfriador se apagó. Después de 30 min más, el análisis por HPLC mostró el 4,3% (LCAP) del material de partida. Se añadieron 8,3 ml más (0,06 moles) de TFAA. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 min más, el análisis por HPLC indicó la conversión completa. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10% (p/v, 500 ml). La temperatura interna se elevó de 13,7 a 22,0 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación después de la agitación durante 20 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10% (p/v, 300 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se secó en una estufa de vacío a 50 °C
- 35 durante 16 h, proporcionando 72,85 g (87%) del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,6 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,8, 145,3, 134,9, 128,7, 127,4, 116,1; HPLC >99% (LCAP).

**Ejemplo 75**

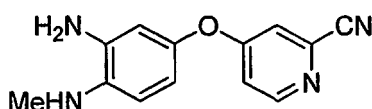
4-(4-Metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-ciano-piridina (6,9 g, 0,05 moles), 4-metilamino-3-nitrofenol (8,4 g, 0,05 moles) y  $K_2CO_3$  (10,4 g, 0,075 moles) en DMSO (80 ml) se calentó a 60 °C. Después de 11,5 h, el análisis por HPLC indicó la conversión completa de ambos materiales de partida. Después de enfriar a 20 °C, a la mezcla de reacción se le añadió agua (240 ml). La temperatura se elevó a 40 °C antes de disminuir a la temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 40 ml). Después, el sólido se suspendió en heptano (40 ml). El sólido se recogió y se lavó con heptano (40 ml). El producto en bruto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 h,
- 10 proporcionando 10,33 g (76%) del compuesto del título: RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,5 (m, 1 H), 8,2 (m, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 3,0 (s, 3 H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  165,1, 152,9, 144,4, 140,6, 134,1, 130,4, 130,1, 117,9, 117,1, 117,0, 116,5, 114,9, 29,8; IQPA EM [M + H]<sup>+</sup> = 271; HPLC >99% (LCAP).

**Ejemplo 76**

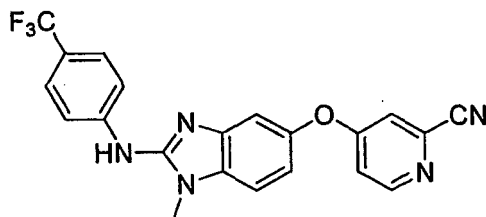
- 15 4-(4-Metilamino-3-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



- 20 Se añadió 4-(4-metilamino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (5,0 g, 0,019 moles) en EtOH (15 ml) se calentó a 40 °C. Se añadió  $Na_2CO_3$  (4,7 g, 0,044 moles) seguido de  $H_2O$  (8,4 ml). Se añadió  $Na_2S_2O_4$  (3,3 g, 0,019 moles) seguido de  $H_2O$  (10 ml). La temperatura se elevó de 41,7 a 49,5 °C. Después de refrigerar a 41,7 °C, se añadió  $Na_2S_2O_4$  (3,3 g, 0,019 moles) seguido de  $H_2O$  (10 ml). La temperatura se elevó a 44,5 °C. Después de la refrigeración a 36,7 °C, se añadió  $Na_2S_2O_4$  (6,6 g, 0,038 moles) seguido de  $H_2O$  (20 ml). La temperatura se elevó a 44,0 °C. El análisis por HPLC mostró el 4,1% (LCAP) del material de partida. Se añadió más cantidad de  $Na_2S_2O_4$  (3,3 g, 0,019 moles). Después de agitar 15 min más, se retiró el calor y se añadió  $H_2O$  (12,5 ml). A 25 °C, se añadió más cantidad de  $Na_2CO_3$  (1,3 g, 0,012 moles) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. A menos de 5 °C, la mezcla se dejó madurar durante 30 min (temperatura final de 1,5 °C). El sólido se recogió por filtración y se lavó con  $H_2O$  (10 ml seguido de 5 ml). El sólido se secó sobre el filtro durante 30 min, después se transfirió al matraz de reacción y se añadió  $H_2O$  (50 ml). La mezcla se agitó durante 45 min. Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con  $H_2O$  (2 x 10 ml). El producto en bruto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16h,
- 25 proporcionando 3,50 g (76%) del compuesto del título: RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,5 (m, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,1 (m; 1 H), 6,4 (m, 1 H), 6,3 (m, 2 H), 4,8 (s, 2 H), 4,7 (s, 1 H), 2,7 (s, 3 H); IQPA EM [M + H]<sup>+</sup> = 241; HPLC >99% (LCAP).
- 30

**Ejemplo 77**

4-[1-Metil-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1H-benzimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.

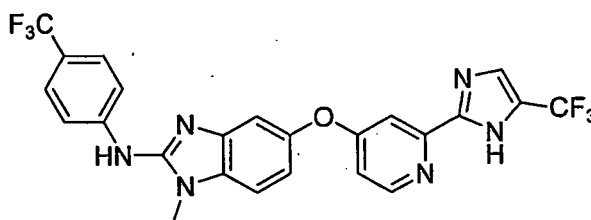


- 35 Se añadió isotiocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (9,65 g, 0,0475 moles) a una solución de 4-(4-metilamino-3-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (12,0 g, 0,05 moles) en MeCN (60 ml). El análisis por HPLC indicó la conversión completa de la amina después de 40 min. La mezcla se filtró y los sólidos eliminados se lavaron con MeCN (2 x 12

ml). Al filtrado se le añadió DIPEA (17,5 ml, 0,1 moles). Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC) en 4 porciones de 2,11 g (8,44 g, 0,05 moles) cada 10 min. Después de la adición final, la mezcla se dejó en agitación durante 10 min más cuando el análisis por HPLC indicó la conversión completa. Después, la mezcla se calentó a 50 °C (temperatura interna). Después de 45 min a 50 °C, el análisis por HPLC indicó la conversión completa en el producto. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió H<sub>2</sub>O (45 ml). La mezcla de reacción era inicialmente homogénea antes de que el compuesto comenzara a precipitar de la mezcla. Después de agitar durante 2 h, el sólido se recogió por filtración y se lavó con 2:1 de MeCN/H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml). El producto en bruto se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 16 h, proporcionando 16,10 g (78%) del compuesto del título RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,5 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 8,0 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 7,6 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 6,9 (m, 1 H), 3,7 (m, 3 H); IQPA EM [M + H]<sup>+</sup> = 410; HPLC >99% (LCAP).

### Ejemplo 78

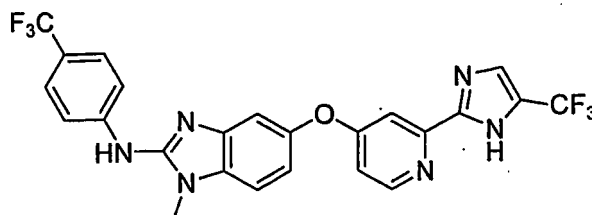
{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



Se añadió NaOMe (0,23 ml, 1 mmol, 25% en peso en MeOH) a una mezcla del Ejemplo 77 (409 mg, 1 mmol) en MeOH (4 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, el análisis por HPLC indicó el 46,2% (LCAP) del material de partida. La mezcla se calentó a 50 °C (temperatura de bloqueo de reacción). Después de calentar durante 1 h, el análisis por HPLC indicó que quedaba el 4,1% (LCAP) del material de partida. Se añadió NH<sub>4</sub>OAc (231 mg, 3 mmol) seguido de 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,13 ml, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante aproximadamente 20 h. Se añadió más cantidad de 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,06 ml, 0,58 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 24 h a 60°C, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (4 ml) seguido de EtOAc (4 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en IPA (4 ml). Se añadió ácido metanosulfónico (0,020 ml) a 1 ml de la solución de la solución de. La mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró, dando el compuesto del título: IQPA EM [M + H]<sup>+</sup> = 519.

### Ejemplo 79

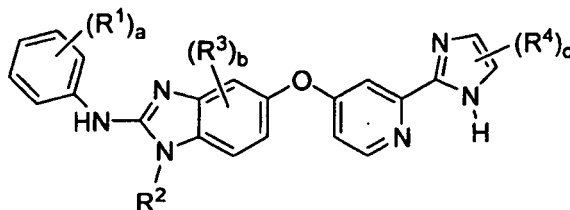
{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina



Se añadió NaOMe (0,23 ml, 1 mmol, 25% en peso en MeOH) a una mezcla del Ejemplo 77 (409 mg, 1 mmol) en 1-PrOH (2 ml). La mezcla se calentó a 50 °C (temperatura de bloqueo de reacción). Después de calentar durante 1 h, el análisis por HPLC indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió NH<sub>4</sub>OAc (231 mg, 3 mmol). Después de 1 h a 70 °C, la mezcla se calentó a 85 °C. Simultáneamente, se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,13 ml, 1,2 mmol) en 4 porciones de 0,033 ml cada 30 min. La mezcla se calentó a 85 °C durante aprox. 20 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (2 ml). Después de agitar durante varias horas, el sólido se recogió por filtración y se lavó con 1:1 de 1-PrOH/agua (2 x 3 ml). El sólido se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante aprox. 16 h, proporcionando 0,11 g (21%) del compuesto del título.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptables del mismo

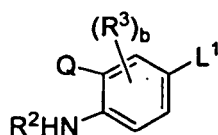


(I)

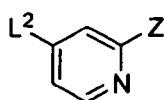
- 5 en la que,  
 cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;  
 $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );  
 cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;  
 10 cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;  
 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );  
 15 a es 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 b es 0, 1, 2 ó 3;  
 c es 1 ó 2;

comprendiendo el procedimiento:

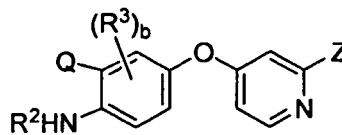
- 20 (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) para proporcionar un compuesto de Fórmula (IV)



(II)



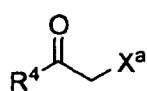
(III)



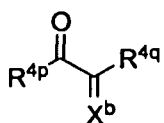
(IV)

en la que Q es  $NH_2$  o  $NO_2$ ; uno de  $L^1$  o  $L^2$  es halo y el otro de  $L^1$  o  $L^2$  es OH o un anión del mismo; Z es ciano,  $COOR^5$ ,  $CH_2OR^5$ , CHO o imidazol-2-ilo sustituido con uno o dos grupos  $R^4$  y en la que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo;

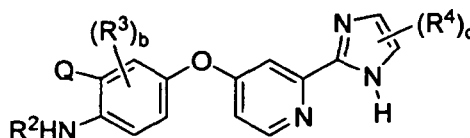
- 25 (b) cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es ciano,  $COOR^5$  o  $CH_2OR^5$ , convertir dicho compuesto en un compuesto de Fórmula (IV) en la que Z es CHO;  
 (c) cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es ciano, convertir la funcionalidad ciano en una funcionalidad amidino y hacer reaccionar dicha funcionalidad amidino con un compuesto de Fórmula (Va) en condiciones de formación del anillo imidazol; o cuando en el compuesto de Fórmula (IV) Z es CHO, hacer reaccionar dicho  
 30 compuesto con un compuesto de Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VI)



(Va)



(Vb)



(VI)

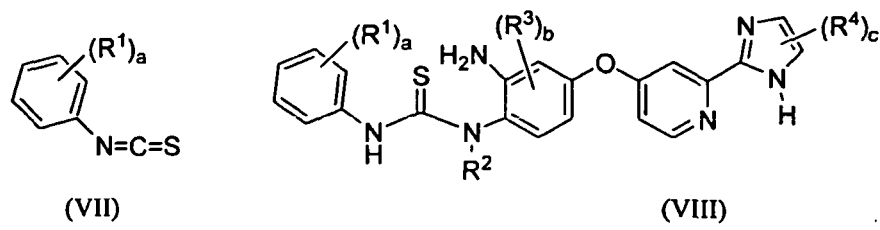
en la que  $X^a$  en la Fórmula (Va) es un grupo saliente y  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  en la Fórmula (Vb) son independientemente H o  $R^4$ ,



con la condición de que al menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  sea  $R^4$  y  $X^b$  sea =O o =NHOH y con la condición de que c sea 1 cuando un compuesto de Fórmula (VI) se prepara a partir de un compuesto de Fórmula (Va);

(d) cuando en el compuesto de Fórmula (VI) Q es  $NO_2$ , convertir dicho compuesto en un compuesto de Fórmula (VI) en la que Q es  $NH_2$ ;

- 5 (e) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VI) en la que Q es  $NH_2$  con un compuesto de Fórmula (VII) para proporcionar un compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo



(f) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar un compuesto de Fórmula (I);

- 10 (g) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;

(h) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero del mismo en una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

- 15 (i) opcionalmente convertir un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptables del mismo en un éster o profármaco de Fórmula (I).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la parte (a) se realiza con una base orgánica o inorgánica en un disolvente polar.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base inorgánica se selecciona entre el grupo que consiste en NaOH, KOH,  $CaCO_3$  y  $K_2CO_3$ .

- 20 4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente polar se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la parte (b) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) cuando Z es  $COOR_5$  con un agente reductor.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que  $R^5$  es terc-butilo.

- 25 7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el agente reductor es hidruro de diisobutilaluminio.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la parte (c) se realiza con  $NH_4OH$  en un disolvente polar.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente polar es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

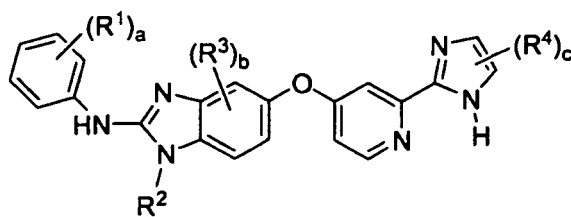
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) cuando Q es  $NO_2$  con un agente reductor.

- 30 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el agente reductor es ditionita sódica.

12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la parte (e) se realiza en acetonitrilo.

13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente desulfurador en la parte (f) se selecciona entre el grupo que consiste en  $FeCl_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio y  $POCl_3$ .

- 35 14. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptables del mismo



(I)

en la que,

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , (alquil  $C_{1-6}$ )sulfanilo, (alquil  $C_{1-6}$ )sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

5  $R^2$  es alquilo  $C_{1-6}$  o halo(alquilo  $C_{1-6}$ );

cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre halo, alquilo  $C_{1-6}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente entre hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, heterocicloalquilcarbonilo, carboxilo, (alcoxi  $C_{1-6}$ )carbonilo, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-6}$  aminocarbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo;

10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , halo(alquilo  $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$  y halo(alcoxi  $C_{1-6}$ );

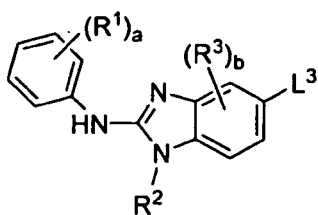
a es 1, 2, 3, 4 ó 5;

b es 0, 1, 2 ó 3;

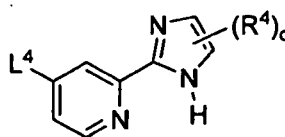
c es 1 ó 2;

15 comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII) con un compuesto de Fórmula (XIV) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)



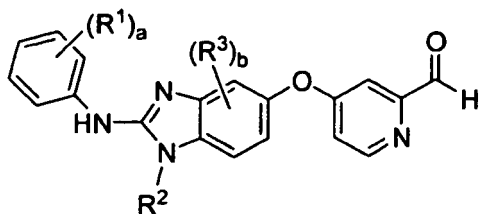
(XIII)



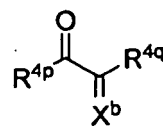
(XIV)

20 en la que uno de  $L^3$  o  $L^4$  es halo y el otro de  $L^3$  o  $L^4$  es OH o un anión del mismo; o

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV) con un compuesto de Fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)



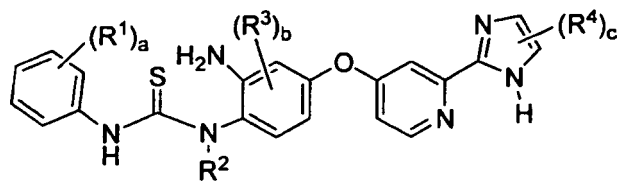
(XV)



(Vb)

25 en la que  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  son independientemente H o  $R^4$ , con la condición de que al menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  sea  $R^4$ ; y  $X^b$  sea =O o =NHOH; o

hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (VIII) o un tautómero del mismo con un agente desulfurador para efectuar el cierre del anillo y para proporcionar un compuesto de Fórmula (I)



(VIII)

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en

- 5 (1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 (2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 10 (4-terc-Butil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (3-Etil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 (4-Cloro-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 (4-Etil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 15 (4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il)-amina,  
 (4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il)-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
 amina,  
 20 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-[5-metil-4-(3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi]-1H-  
 benzoimidazol-2-il)-amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-[5-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi]-1H-  
 benzoimidazol-2-il)-amina,  
 Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-  
 5 5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico,  
 (2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluorometil-1H-  
 imidazol-4-il)-metanol,  
 2-{4-[1-Metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,  
 (3-terc-Butil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 30 {1-Metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina,  
 (3-terc-Butil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 [4-Fluoro-3-(tetrahidro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
 benzoimidazol-2-il)-amina,  
 (4-Bromo-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,  
 35 (4-Fluoro-3-isopropil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-sulfanil-fenil)-  
 amina,  
 (2-Fluoro-5-isopropil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 40 amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il)-amina,  
 (5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 45 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 (2-Fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-  
 50 carbonitrilo,  
 (2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il)-amina,  
 (5-terc-Butil-2-cloro-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
 amina,  
 55 (2-Fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-(1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-

amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
 benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
 5 benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-  
 amina,  
 (3-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-  
 10 amina,  
 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il}-amina,  
 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il}-amina,  
 15 (2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-  
 amina,  
 (4-terc-Butil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (5-terc-Butil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazo-2-il}-  
 20 amina,  
 [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-{metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il}-amina,  
 Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-  
 il}-3H-imidazol-4-carboxílico,  
 25 Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-piridin-2-il}-  
 5-trifluorometil-1H-imidazol-4-carboxílico,  
 (2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-  
 il}-amina,  
 (2-Cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 30 (2,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (3,5-Dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
 (4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-  
 35 3H-imidazol-4-il)-metanona,  
 (2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il-oxi]-  
 piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,  
 {1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-  
 amina,  
 40 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
 benzoimidazol-2-il}-amina,  
 {6-Metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-  
 fenil)-amina,  
 (4-Etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-  
 45 imidazol-4-il)-metanona,  
 {1-Etil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina,  
 (2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-  
 3H-imidazol-4-carboxílico,  
 2-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-5-trifluorometil-fenol  
 50 y  
 3-{1-Metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-ilamino}-6-trifluorometil-fenol;

o un tautómero, estereoisómero, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 14, en el que el compuesto (I) es un compuesto de Fórmula (IXa) o su tautómero (IXb)

