

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 927**

51 Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08786933 .5**
96 Fecha de presentación: **06.08.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2188276**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Hidantoínas sustituidas**

30 Prioridad:
16.08.2007 US 956145 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CHEN, Shaoqing;
HUBY, Nicholas John Silvester;
KONG, Norman;
MOLITERNI, John Anthony y
MORALES, Omar Jose**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 383 927 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

Hidantoínas sustituidas

5 La presente invención está relacionada con derivados de hidantoína y su utilización como inhibidores de las dos
 proteína quinasas conocidas comúnmente como MEK1 y MEK2 para el tratamiento de enfermedades humanas
 como el cáncer. MEK es una abreviatura utilizada comúnmente para la quinasa MAP / quinasa ERK que a su vez es
 una abreviatura de proteína activada por mitógeno / quinasa de quinasa regulada por señalización extracelular. MEK
 también se denomina como quinasa MAPK o quinasa de quinasa MAP.

10 El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación de células malignas y tumores que poseen el
 potencial de crecimiento ilimitado, expansión local y metástasis sistémica. Este crecimiento descontrolado deriva
 frecuentemente de las anomalías en las rutas de transducción de señales y la respuesta a varios factores de
 crecimiento, que difieren de aquellos encontrados en las células normales. Las anomalías incluyen cambios en
 15 la actividad intrínseca o en la concentración celular de una o más proteínas de señalización en las cascadas de
 señalización. Estos cambios están frecuentemente provocados mediante mutaciones genéticas o sobreexpresión de
 las proteínas de señalización intracelular que pueden conducir a falsas señales mitogénicas en las células.

20 La ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) representa una de las rutas de señalización mejor
 caracterizadas involucradas en el desarrollo y progreso de los cánceres humanos. Esta ruta, mediante la cascada de
 señales Ras / Raf / MEK / ERK, es responsable para transmitir y amplificar las señales mitogénicas de la superficie
 celular hacia el núcleo en el que los factores de transcripción activados regulan la expresión génica y determinan el
 destino celular. La activación constitutiva de esta ruta es suficiente para inducir la transformación celular. La
 25 activación desregulada de la ruta de la MAP quinasa debido a la activación de receptores aberrantes de tirosina
 quinasa, mutaciones de Ras o mutaciones de Raf se han encontrado frecuentemente en los cánceres humanos, y
 representa un factor principal que determina el control de crecimiento anormal. En los cánceres humanos, las
 mutaciones de Ras son comunes, habiéndose identificado en alrededor del 30% de los cánceres. La familia Ras de
 proteínas GTPasa (proteínas que convierte guanosina trifosfato en guanosina difosfato) transmite señales desde los
 30 receptores del factor de crecimiento activado hacia parejas intracelulares corriente abajo. Destacables entre las
 dianas reclutadas mediante unión activa a membrana, Ras es de la familia Raf de proteína serina/treonina quinasas.
 La familia Raf está compuesta de tres quinasas relacionadas (A-, B- y C-Raf) que actúan como efectores corriente
 abajo de Ras. La activación de Raf mediada por Ras a su vez dispara la activación de MEK1 y MEK2 (MAP / ERK
 35 quinasas 1 y 2) que a su vez fosforila ERK1 y ERK2 (quinasas 1 y 2 reguladas por señal extracelular) en ambas
 tirosina-185 y treonina- 183. ERK1 y ERK2 activada se translocan y acumulan en el núcleo, en el que pueden
 fosforilar una variedad de sustratos, incluyendo factores de transcripción que controlan el crecimiento celular y la
 supervivencia. Dada la importancia de la ruta Ras / Raf / MEK / ERK en el desarrollo de cáncer humano, los
 componentes de la quinasa de esta cascada de señalización son emergentes como dianas potencialmente
 importantes para la modulación de la progresión de la enfermedad en el cáncer y otras enfermedades proliferativas.

40 MEK1 y MEK2 son miembros de una familia mayor de quinasas con especificidad dual (MEK1-7) que fosforilan los
 residuos de treonina y tirosina de varias MAP quinasas. MEK1 y MEK2 están codificados por diferentes genes, pero
 ellos comparten una gran homología (80%) ambos dentro de los dominios quinasa catalíticos en C-terminal y la
 mayor parte de la región reguladora N-terminal. las formas oncogénicas de MEK1 y MEK2 no se han encontrado
 45 en los cánceres humanos, pero la activación constitutiva de MEK ha demostrado resultar en una transformación celular.
 Además de Raf, MEK también puede activarse mediante otros oncogenes también. Hasta ahora, los únicos
 sustratos conocidos de MEK1 y MEK2 son ERK1 y ERK2. Esta especificidad de sustrato inusual, además de la
 capacidad única de fosforilar ambos residuos de tirosina y treonina, sitúa a MEK1 y MEK2 en un punto crítico en la
 cascada de transducción de señales que les permite integrar muchas señales extracelulares en la ruta MAPK.

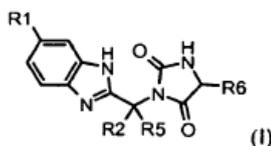
50 Los estudios anteriormente descritos con el inhibidor de MEK, 2-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-N-ciclopropilmetoxi-3,4-
 difluoro-benzamida, también conocido como CI-1040 (publicación PCT N° WO 99/01426) proporcionan evidencias
 adicionales para que MEK1 y MEK2 representen una diana atractiva para la intervención farmacológica en el cáncer
 o en otras enfermedades humanas que se caracterizan por la hiperactividad de MEK y enfermedades reguladas por
 la ruta de MAPK.

55 Las hidantoínas sustituidas se han descrito anteriormente como activadores de la glucoquinasa (publicación PCT N°
 WO 01/83478). WO 2006/029862 describe hidantoínas como inhibidores de mek.

60 Existe una necesidad para encontrar nuevos y mejores inhibidores de MEK1 y MEK2 para el tratamiento de
 enfermedades humanas como el cáncer.

Descripción detallada de la invención

65 La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



en el que

R1 es ciclopropilo, acetileno, yodo, o bromo;

R2 es H o CH(R3)(R4);

R3 es metilo, metoxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, o 2-tiofenilo;

5 R4 es hidrógeno o metilo;

R5 es hidrógeno o, junto con R2 y el carbono al que están unidos, es ciclopropilo;

R6 es hidrógeno, 2-propilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(O(CH₂)₂OH)-fenilo, 4-(O(CH₂)₂CH₃)-fenilo, 4-(OCH₂C(O)N(CH₃)₂)-fenilo, o 4-(OCH₂C(O)N((CH₂)₂OH)₂)-fenilo y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

10

Tales compuestos son:

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona;

15 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1R,2R)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metoxi-propil]-imidazolidina-2,4-diona;

3-[(S)-1-(silodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético;

(R)-3-[(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-imidazolidina-2,4-diona;

20 (R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;

25 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;

2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-N,N-dimetil-

acetamida;

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenilpropil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-acetamida;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona;

30 (R)-5-Ciclohexil-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-ciclopropil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-3-[(S)-1-(5-Ciclopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;

(R)-3-[(S)-1-(5-Etilil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona; y

35 (R)-3-[(1S,2S)-1-(5-Etilil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona.

Los compuestos adicionalmente preferibles de la invención son como se indican en los Ejemplos de más adelante.

"Arilo" significa un radical aromático carbocíclico o heterocíclico monovalente, monocíclico o bicíclico, preferiblemente un sistema de anillos aromático de 5 a 10 miembros. Los grupos arilo preferibles incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, toliilo, xililo, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, oxi-piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo. Los grupos arilo que contienen los heteroátomos como N, O, y S también están referidos aquí como grupos "heteroarilo". Los grupos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos por, por ejemplo, alquilo inferior, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, trihalo-alquilo inferior, por ejemplo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, especialmente alcoxi inferior, alcoxi mono o dihidroxil-sustituidos, acetamido, metoxiacetamido, dimetilaminoacetamido, halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro, o bromo, derivados de anilina, derivados de amida de los derivados de anilina y metanosulfonilo. Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un anillo arilo o heteroarilo también deben estar presentes en forma de un anillo fusionado. Dichos anillos fusionados incluyen, pero no se limitan a, 3,4-metilendioxfenilo y 3,4-etilendioxfenilo.

"Heteroátomo" significa un átomo seleccionado de entre N, O y S.

El término "alquilo inferior" significa un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que consiste en 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior típicos incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, neopentilo, n-hexilo y similares.

"Alcoxi o alcoxi inferior" se refiere a cualquiera de los grupos anteriores alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Grupos alcoxi inferior típicos incluye metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi, ciclopropilo metoxi, y similares. También se incluyen dentro del significado de alcoxi son múltiples cadenas laterales de alcoxi, por ejemplo etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi, metil oxetanilo metoxi y similares. También se incluyen cadenas laterales

- 5 de alcoxi sustituidos, por ejemplo, hidroxietoxi, dihidroxipropoxi, dimetilamino etoxi, dietilamino etoxi, fosforilo metoxi, dimetoxi-fosforilo metoxi, carbamoilo metoxi, metil y dimetil carbamoilo metoxi, carbamoilo etoxi, metil y dimetil carbamoilo etoxi, azetidino carbamoilo etoxi, oxopirrolidino etoxi, bishidroxietilcarbamoilo metoxi, morfolino metoxi, morfolino etoxi, piperazino metoxi, piperazino etoxi, alquilo inferior piperazina etoxi, oxopirrolidino etoxi, y similares.
- 10 El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí significa un hidrocarburo saturado, mono- o bicíclico que contiene de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. Dichos hidrocarburos saturados, monocíclicos que contienen de 3 a 6 átomos de carbono también están referidos como "cicloalquilo inferior". Los cicloalquilos típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, bicicloheptano, biciclooctano, biciclono-nano, decahidro-naftaleno, biciclohexilo y similares.
- 15 "Heterociclico" significa un "cicloalquilo" tal como se ha definido anteriormente, que contiene al menos un "heteroátomo" tal como se ha definido anteriormente. Preferiblemente "heterociclico" significa un grupo que posee de 4 a 6 átomos de carbono y al menos un heteroátomo.
- "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.
- 20 "Éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto convencionalmente esterificado de fórmula (I) con un grupo carboxilo, dichos ésteres retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de fórmula (I) y están escindidos in vivo (en el organismo) con el correspondiente ácido carboxílico activo.
- 25 La información referente a los ésteres y el uso de los ésteres para la liberación de compuestos farmacéuticos está disponible en Design of Prodrugs. Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985). Véase también, Ansel et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª Ed. 1995) en las págs. 108-109; Krogsgaard-Larsen, et al., Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) at pp. 152-191.
- 30 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales convencionales de adición ácida o sales de adición básica que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y están formados a partir de ácidos adecuados orgánicos o inorgánicos no tóxicos o bases orgánicas o inorgánicas. Muestras de sales de adición ácida incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos como el ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Muestras de sales de adición básica incluye aquellas derivadas de amonio, potasio, sodio e, hidróxidos de amonio cuaternario, como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, fármaco) en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener una estabilidad física y química mejorada y, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de compuestos. Véase, por ejemplo, Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) en las págs. 196 y 1456-1457; y Richard J. Bastin, Michael J. Bowker, Bryan J. Slater, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435.
- 40 "Farmacéuticamente aceptable," como transportador farmacéuticamente aceptable, excipiente, etc., significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se le va a administrar el compuesto particular.
- 45 "Sustituido" como en arilo o heteroarilo sustituidos, significa que la sustitución puede ocurrir a una o más posiciones y, a no ser que se indique de otra manera, que los sustituyentes en cada sitio de sustitución están seleccionados independientemente a partir de las opciones especificadas.
- 50 "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" significa una cantidad de al menos un compuesto designado que inhibe la proliferación significativamente y/o previene la diferenciación de una célula tumoral humana, que incluye líneas celulares tumorales humanas.
- 55 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de trastornos de células proliferativas como los trastornos inflamatorios/autoinmunes, por ejemplo, restenosis, trastornos cognitivos, por ejemplo, demencia y enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC, por ejemplo, dolor neuropático y, en particular, trastornos oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, como, por ejemplo, tumores de mama, colon, pulmón y próstata.
- 60 Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales poseen al menos dos átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden estar presentes como mezclas de diferentes estereoisómeros. Los diferentes isómeros pueden aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo, cromatografía.
- 65 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención significa una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la

supervivencia del sujeto a tratar. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro del conocimiento en la materia.

5 La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una forma conocida en la materia. Dicha dosificación puede ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular incluyendo los compuestos específicos a administrar, la ruta de administración, la condición a tratar, así como el paciente a ser tratado. En general, en el caso de administración oral o parenteral a un adulto humano que pesa aproximadamente 70 Kg, será apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 10.000 mg, preferiblemente desde alrededor de 200 mg a alrededor de 1.000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando sea indicado. La dosis diaria puede administrarse como una dosis única o en dosis divididas, o para administración parenteral; debe darse como una o más inyecciones en bolus o como una infusión continua.

15 Las preparaciones farmacéuticas útiles en la práctica de la invención, es decir, que comprende los compuestos de la invención puede administrarse internamente, de forma oral (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de un pulverizador nasal) o por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios). No obstante, la administración puede también efectuarse por vía parenteral, como intramuscular o intravenosa (por ejemplo en forma de soluciones inyectables). Además, la administración puede efectuarse por vía tópica (por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites).

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres pueden procesarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras y blandas. Lactosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales etc. pueden utilizarse, por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras.

30 Los adyuvantes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc. Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los adyuvantes adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc. Los adyuvantes adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

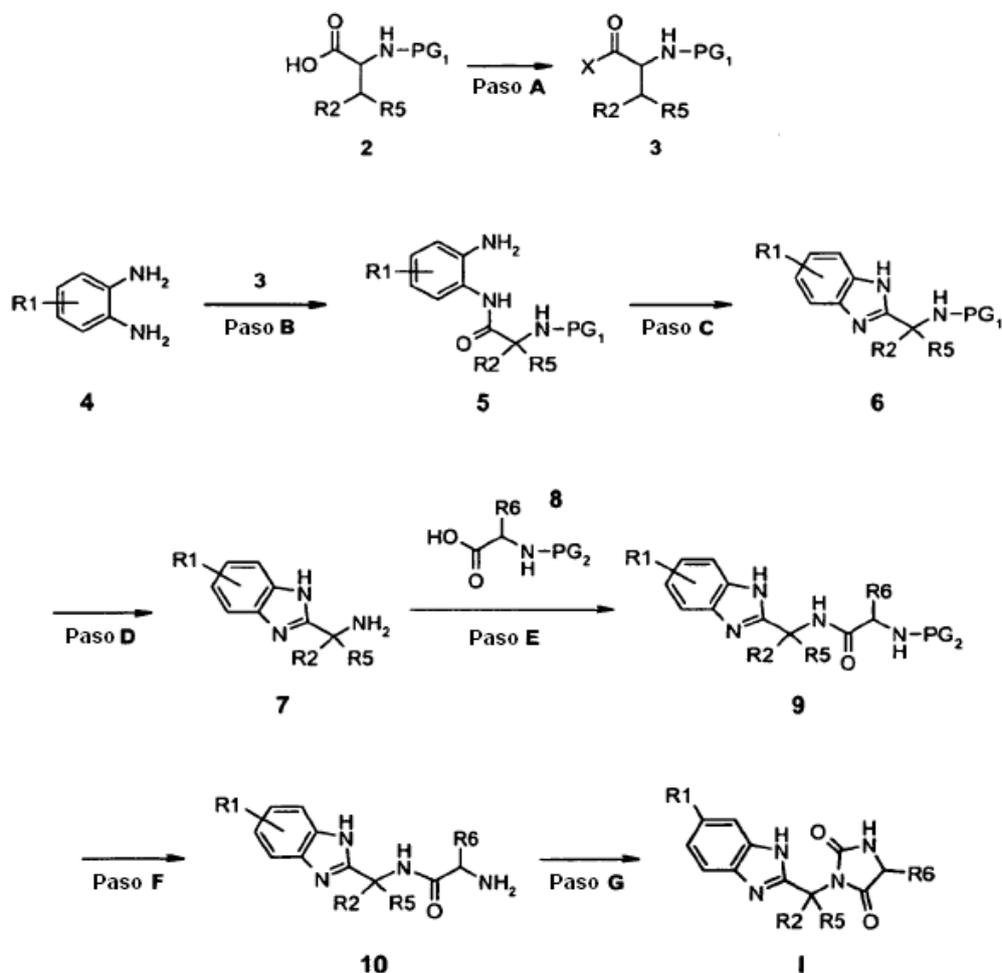
40 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticas.

45 En consecuencia, en otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de medicamento.

50 En aún otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como medicamento para el tratamiento del cáncer en particular de tumores sólidos, más en particular de tumores de mama, colon, pulmón y próstata. En aún otra realización de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer en particular de tumores sólidos, más en particular de tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

55 Los compuestos reivindicados en la presente invención (compuestos de fórmula general (I)) pueden prepararse mediante la ruta general mostrada en el esquema 1.



Esquema 1: Ruta general para la preparación de derivados de benzimidazol (I).

Paso A: Un compuesto que contiene una agrupación funcional de aminoácido α de fórmula general 2 se convierte en una especie acilante reactiva de fórmula general 3 que es adecuada para utilizar en el paso B de la secuencia sintética. El paso A se realiza más convenientemente sobre un aminoácido α que es portador de un grupo protector (PG1) sobre el nitrógeno de la amina α . Una elección adecuada para el grupo protector PG1 es el que deja al nitrógeno de la amina α inerte para las condiciones de reacción utilizadas durante los pasos A, B y C de la secuencia sintética pero que puede eliminarse durante el paso D de la secuencia sintética sin provocar modificaciones no deseadas al resto del compuesto cuando se expone a las condiciones necesarias para la eliminación del grupo protector. Las elecciones preferibles para el grupo protector PG1 pueden realizarse por referencia a los libros de texto de química orgánica (por ejemplo Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición., Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, ISBN 0-471-69754-0), la bibliografía química original o será conocida por un experto en síntesis orgánica. En particular los grupos protectores basados en el carbamato, por ejemplo terc-butiloxicarbonilo son preferibles pero otros grupos protectores amina pueden también ser efectivos.

La elección de qué agente acilante reactivo de fórmula general 3 para formar, depende de la compatibilidad con los grupos funcionales potencialmente reactivos presentes en cualquier lugar de los compuestos de fórmula general 3 y la reactividad y selectividad del agente acilante de fórmula general 3 para la acilación del derivado de 1,2-diaminobenceno de fórmula general 4 con la formación del enlace amida deseado presente en el compuesto de fórmula general 5. Los agentes acilantes reactivos típicos que pueden utilizarse en el paso B son también haluros de acilo (3, X = halógeno) y anhídridos de ácidos (3, X = O-C(O)R). Las elecciones preferibles para los agentes acilantes de fórmula general 3 son los haluros de acilo, en particular los fluoruros de acilo (3, X = fluor). Las elecciones adicionales para los agentes acilantes de fórmula general 3 pueden también ser adecuados para utilizar en el paso B y serán evidentes para un experto en la síntesis orgánica.

En el caso que los compuestos de fórmula general 2 contengan un centro quiral en el carbono α , la estereoquímica preferible es S.

Paso B: Un derivado de 1,2-diaminobenceno de fórmula general 4 se combinó con un agente acilante preformado de fórmula general 3 para formar un derivado de 2-aminoanilida de fórmula general 5.

5 Será evidente para un experto en la síntesis orgánica que mediante el uso de técnicas de reacción de acoplamiento de péptidos conocidas es posible preparar derivados de 2-aminoanilida de fórmula general 5 directamente a partir de compuestos de fórmula general 2 y fórmula general 4 sin tener que preformar un agente acilante reactivo de fórmula general 3. Los reactivos de acoplamiento de péptidos típicos que pueden utilizarse para la conversión directa de compuestos de fórmula general 2 y fórmula general 4 en compuestos de fórmula general 5 incluye reactivos basados en diimida por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etilcarbodiimida; o reactivos basados en uronio, por ejemplo hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N', N'-tetrametiluronio. Reactivos de acoplamiento de péptidos alternativos pueden también ser efectivos en realizar esta conversión. La selección de reactivos de acoplamiento de péptidos alternativos puede realizarse en referencia a la bibliografía de química original o será conocida por los expertos en la síntesis orgánica.

15 También será evidente para un experto en la síntesis orgánica que cuando un sustituyente o sustituyentes adicional está presente (indicado como R1 en el compuesto de fórmula general 4 y posteriores derivados) los derivados de 2-aminoanilida de fórmula general 5 resultantes del paso B pueden formarse como una mezcla de regioisómeros. La separación de las formas regioisoméricas de los compuestos de fórmula general 5 no es necesaria o productiva como el posterior paso en el esquema de síntesis (paso C) que resulta en la formación de compuestos de fórmula general 6 con solo un posible regioisómero sin importar la regioquímica de los derivados de 2-aminoanilida iniciales de fórmula general 5.

20 Paso C: Los derivados de 2-aminoanilida de fórmula general 5 pueden ciclarse para formar derivados de benzimidazol de fórmula general 6. La ciclación sucede entre el grupo amino en la posición 2 del anillo fenilo y el grupo carbonilo de la anilida y está acompañado por una pérdida de agua. El calentamiento de derivados de 2-aminoanilida de fórmula general 5 en ácido acético glacial es una forma eficiente de realizar esta ciclación para conseguir derivados de benzimidazol de fórmula general 6 que no provoca una eliminación apreciable de grupos protectores como terc-butiloxicarbonilo.

30 Los derivados de benzimidazol de fórmula general 6 se describen en el esquema 1 como un tautómero único en el imidazol para facilitar la representación mientras que en la realidad el benzimidazol estará presente como una mezcla en equilibrio de los 2 posibles tautómeros del anillo imidazol. La tautomerización en los anillos imidazol es un fenómeno bien conocido en el campo de la química orgánica. El tautomerismo del anillo imidazol también resulta en ambas formas potencialmente regioisoméricas de compuestos de fórmula general 5 proporcionando compuestos de fórmula general 6 como regioisómeros únicos pero que son tautoméricos en el anillo imidazol.

35 Paso D: Este paso en la secuencia de síntesis abarca la eliminación del grupo protector PG1 de los compuestos de fórmula general 6 para formar aminas libres que contienen compuestos de fórmula general 7 en preparación para la posterior elaboración. La elección del grupo protector para PG1 y las condiciones que mejor logran su eliminación pueden realizarse en referencia a los libros de texto de química orgánica estándar (tal como se cita en el paso A), La bibliografía original de química o será conocida por un experto en síntesis orgánica. Está elección está influenciada por otros grupos funcionales potencialmente reactivos que estén presentes en los compuestos de fórmula general 6 y los requisitos para evitar reacciones indeseadas en cualquier lugar en los materiales de partida o productos de la reacción, compuestos de fórmula general 6 y 7 respectivamente. En el caso que el grupo amina protector PG1 presente en los compuestos de fórmula general 5 sea terc-butiloxicarbonilo, el grupo protector puede eliminarse bajo condiciones ácidas como el ácido trifluoroacético en diclorometano o ácido clorhídrico en p-dioxano. La eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo bajo condiciones ácidas inicialmente libera la correspondiente sal de la amina de fórmula general 7, de la que la amina libre de fórmula general 7 puede liberarse tras el tratamiento con la base.

50 La porción benzimidazol en los compuestos de fórmula general 6 y 7 están también sometidos a la formación reversible de sal bajo condiciones ácidas, reformando el benzimidazol desionizado tras el tratamiento con la suficiente cantidad de base para neutralizar la formación de sal.

55 Paso E: Los compuestos de fórmula general 9 se obtienen mediante la combinación de aminas de fórmula general 7 con un compuesto que contiene una agrupación funcional de aminoácido α de fórmula. El paso E es más conveniente realizarlo sobre compuestos de fórmula general 8 que contienen un aminoácido α portador de un grupo protector (PG2) sobre el nitrógeno de la amina α . El criterio de elección del grupo protector PG2 es el mismo que el descrito para la elección del grupo protector PG1 en el paso B. En particular los grupos protectores basados en carbamato, por ejemplo terc-butiloxicarbonilo son preferibles pero otros grupos protectores de amina pueden también ser efectivos.

60 En el caso que los compuestos de fórmula general 8 contengan un centro quiral en el carbono α , la estereoquímica preferible es R.

65 Paso F: Este paso en la secuencia de síntesis abarca la eliminación del grupo protector PG2 a partir de los compuestos de fórmula general 9 para formar la amina libre que contiene los compuestos de fórmula general 10 antes de completar la secuencia de síntesis. La elección del grupo protector para PG2 y las condiciones que mejor

logran su eliminación pueden realizarse mediante referencia a los libros de texto de química orgánica estándar (tal como se cita en el paso A), la bibliografía de química original o será conocida por un experto en síntesis orgánica. Esta elección está influenciada si otros grupos funcionales potencialmente reactivos están presentes en los compuestos de fórmula general 9 y el requisito para evitar reacciones indeseadas en cualquiera de los materiales de partida o productos de reacción, compuestos de fórmula general 9 y 10 respectivamente. En el caso que el grupo protector amina PG2 presente en los compuestos de fórmula general 9 sea terc-butiloxycarbonilo, el grupo protector puede eliminarse bajo condiciones ácidas como ácido trifluoroacético en diclorometano o ácido clorhídrico en p-dioxano. La eliminación del grupo terc-butiloxycarbonilo bajo condiciones ácidas inicialmente libera la correspondiente sal del compuesto de fórmula general 10, a partir del cual la amina libre de fórmula general 10 puede liberarse tras el tratamiento con la base.

La porción benzimidazol en los compuestos de fórmula general 9 y 10 también está sometida a la formación reversible de sal bajo condiciones ácidas, reformando el benzimidazol desionizado tras el tratamiento con la suficiente cantidad de base para neutralizar la formación de sal.

Paso G: Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general 10 mediante la ciclación en presencia de fosgeno o reactivo equivalente, es decir, un grupo carbonilo directamente unido a dos grupos desplazables. Un reactivo preferible para efectuar la ciclación de los compuestos de fórmula general 10 en compuestos de fórmula general (I) es clorofornato de triclorometilo que funciona en la mezcla de reacción como dos equivalentes de fosgeno. La ciclación de compuestos de fórmula general 10 con clorofornato de triclorometilo es generalmente rápido y se realiza normalmente a baja temperatura (<0 °C) y en presencia de una cantidad de base cuidadosamente controlada para neutralizar el ácido formado durante la ciclación pero para evitar una isomerización innecesaria del centro quiral potencialmente lábil en el anillo de hidantoína recién formado.

Será evidente para un experto en la materia de la síntesis orgánica que cuando uno o más de los sustituyentes marcados como R1 a R6 en los compuestos mostrados en el esquema 1 están en grupos químicamente reactivos y de ellos mismos, o contienen grupos químicamente reactivos, entonces es posible una modificación adicional de los compuestos de fórmula general (I) a través de 10 que contiene aquellos grupos reactivos. El punto en la secuencia de síntesis en el que la modificación de los grupos químicamente reactivos tiene lugar puede elegirse de forma que el grupo recién elaborado es químicamente inerte a los reactivos a utilizar durante los pasos restantes de la secuencia de síntesis y no interfiere con los pasos restantes en la secuencia de síntesis mostrada en el esquema 1. Alternativamente, si el grupo recién elaborado no es químicamente inerte o puede interferir con los pasos restantes en la secuencia de síntesis puede ser necesario enmascarar de forma temporal el grupo reactivo funcional con un grupo protector apropiado. Si un grupo protector se introduce y no es necesario en el compuesto final de fórmula general (I) entonces puede eliminarse bajo las condiciones restantes en la secuencia de síntesis mostrada en el esquema 1 o mediante la introducción de un paso de desprotección adicional en la secuencia de síntesis dependiendo de la naturaleza del grupo protector utilizado.

Determinación de la CI₅₀ del compuesto en el ensayo de la cascada de MEK

La evaluación de los presentes compuestos como el inhibidor de MEK se realizó en un ensayo FP basado en cuentas denominado ensayo IMAP con componentes de la cascada MEK. En resumen, el ensayo se realizó en una solución de reacción que contiene HEPES 10 mM, pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM, NaVO₄ 0,1 mM, y DTT 1mM en presencia de ATP 50 μM, c-RAF 1 nM, MEK 22,5 nM, ERK 90,5 nM, y ERK marcado con FITC 0.5 μM (FITC-Aca-Ala-Ala-Ala-Thr-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Gly-Pro-Phe-Ala-NH₂). C-RAF, MEK, ERK y los péptidos sustrato de ERK se añadieron de forma secuencial en el tampón de reacción. El c-Raf activado fosforila MEK, MEK activado fosforila ERK, y de forma secuencial ERK activado fosforila su péptido sustrato. Los péptidos sustrato marcados con FITC, cuando se fosforilan por la quinasa, se unen a nanopartículas derivadas con cationes metálicos trivalentes a través de una interacción metal-fosfoligando. El resultado de este producto fosforilado unido fluoresceinado es un aumento en la señal de polarización provocada por un descenso en la movilidad molecular del producto unido. Se añadieron diluciones seriadas de diez puntos de los compuestos en los ensayos de cascada de MEK antes de mezclar con los sustratos de péptido de ERK y ERK. La mezcla de reacción se incubó durante 1 hora a 37°C. La reacción se paró al transferir 2 μl de la mezcla de reacción con 30 μl de 1:400 tampón de cuentas IMAP, después se incubó durante la noche a temperatura ambiente para unir las cuentas de IMAP. El ensayo IMAP se realizó en un formato de placa de 384 pocillos. Los cambios en la polarización por fluorescencia se midió mediante un instrumento LJL a 485 nm para la excitación y 530 para la emisión. El valor de polarización (MP) se calculó como sigue:

$$(MP) = 1000 \times (\text{intensidad vertical} - \text{intensidad horizontal}) / (\text{intensidad vertical} + \text{intensidad horizontal})$$

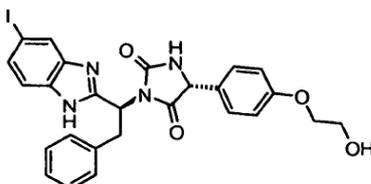
Los valores de CI₅₀ del compuesto se determinan a partir de los grupos de datos triplicados entre placas. Los datos se analizaron utilizando un XLfit4 y los datos se ajustaron a un Modelo logístico de 4 parámetros (Modelo sigmoidal de dosis-respuesta), ecuación $Y = (A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D))))$, en los que A y B son la actividad de la enzima en ausencia o presencia infinita de compuesto inhibidor respectivamente, C es CI₅₀ y D es la constante de hill de la respuesta del compuesto.

Los compuestos de fórmula (I) mostrados en los siguientes Ejemplos presentan unos valores de CI50 inferiores a 7 micromolar en el ensayo anterior.

5 Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a entender la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexadas.

Ejemplo 1

10 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona



15 Paso 1-A: A una solución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (1,0 g, 3,77 mmol) en diclorometano (18 mL) a -35°C se añadió piridina seca (320 µL, 3,96 mmol) y fluoruro cianúrico (477 µL, 5,65 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se mantenía la temperatura entre -35 y -25°C. Se añadió hielo a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua helada (15 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ((S)-1-fluorocarbonil-2-feniletíl)-carbamato de terc-butilo, que se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

20 Paso 1-B: A una solución de 4-yodo-benceno-1,2-diamina (793 mg, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano seco (19 mL) se añadió una solución de ((S)-1-fluorocarbonil-2-fenil-etil)-carbamato de terc-butilo (- 3.77 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y una cantidad catalítica de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua (1 x 20 mL), salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de gradiente en gel de sílice eluída con acetato de etilo/ hexanos del 20 al 50% v/v para proporcionar una mezcla de regioisómeros, [(S)-1-(2-amino-4-yodofenilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo y [(S)-1-(2-amino-5-yodo-fenilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo (1,1 g, 60%).

30 HR-MS: calculado para C₂₀H₂₄N₃O₃ [M + H⁺] 482,0935, encontrado 482,0931.

35 Paso 1-C: La mezcla de regioisómeros del paso 2 {(S)-1-(2-amino-4-yodo-fenilcarbamoil)-2-feniletíl]-carbamato de terc-butilo y [(S)-1-(2-amino-5-yodo-fenilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo} (1,0 g, 2,08 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (30 mL) y se calentó hasta 65°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se basificó con una solución acuosa al 10% p/v de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice eluído con acetato de etilo /hexanos al 20% v/v para proporcionar [(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo como una mezcla de tautómeros (950 mg, 99%).

40 HR-MS: calculado para C₂₀H₂₂N₃O₂ [M + H⁺] 464,0830, encontrado 464,0823.

45 Paso 1-D: A una solución de [(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano (11 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (6,0 mL, 81 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C calentándola a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etilamina, que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación posterior (750 mg, 96%).

50 HR-MS: calculado para C₁₅H₁₄N₃ [M + H⁺] 364,0305, encontrado 364,0302.

55 Paso 1-E: A una solución de (S)-1-(5-yodo-1H benzoimidazol-2-il)-2-feniletilamina (161 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 0°C se añadió ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético (179 mg, 0,49 mmol) (se obtuvo como se ha descrito anteriormente), N,N-diisopropiletilamina (310 µL, 1,77 mmol), N-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (202 mg, 0,53 mmol) y una cantidad catalítica de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno calentando hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. La reacción se vertió en hielo/ agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía con gradiente en gel de sílice eluida con acetato de etilo/ hexanos del 20 al 35% v/v para proporcionar {(R)-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etilcarbamoil]-metil}-carbamato de terc-butilo (260 mg, 83%).

HR-MS: calculado para C₃₄H₄₁N₄O₅ [M + H⁺] 713,2195, encontrado 713,2184.

Preparación de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético: Un frasco de fondo redondeado de 3 cuellos y de 3 litros, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, embudo de adición y un burbujeador de nitrógeno se cargó con ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-hidroxi-fenil)-acético (67,9 g, 254 mmol) (Salituro, G.M.; Townsend, C.A. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760-770) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (225 mL) y luego se enfrió hasta una temperatura interna de la mezcla de reacción de 2°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso (50% en peso) (43,2 g, 0,541 mol) a lo largo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de los 14°C. La solución marrón se agitó durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de los 10 °C. Se añadió 2-(2-yodo-etoxi)-2-metil-propano (87,1 g, 382 mmol) que contenía 2-metoxi-2-metilpropano (29 mL) a lo largo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción entre 3 y 5 °C. Tras agitar la mezcla de reacción de color verde a temperatura ambiente durante 16 horas, un análisis de HPLC indicó que aproximadamente el 20% del ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-hidroxi-fenil)-acético que no había reaccionado estaba presente. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura interna de 5 °C y se añadió 2-(2-yodo-etoxi)-2-metil-propano adicional (12,1 g, 53,1 mmol) que contenía 2-metoxi-2-metil-propano (4 mL) a lo largo de aproximadamente 2 minutos mientras se mantenía una temperatura interna de la mezcla de reacción de entre 5 y 6°C, seguido de hidróxido sódico acuoso (al 50% en peso) (9 g, 113 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta 4°C y se añadió agua (1,5 L) a lo largo de 1,5 horas mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Se añadió 2-metoxi-2-metil-propano (1,5 L), la mezcla de reacción se repartió entre las 2 fases y las capas se separaron. La capa acuosa amarilla se enfrió hasta 4°C y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6 N (450 mL, 2,7 mol) a lo largo de 5 minutos para formar un precipitado blanco. Luego se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (2 x 1 L). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con una solución acuosa de cloruro amónico (al 15% en peso) (175 mL) seguido de una solución acuosa de cloruro sódico (al 20% en peso) (175 mL). La mezcla de reacción luego se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético como un aceite amarillo que era adecuado para su posterior utilización sin una purificación adicional.

Paso 1-F: A una suspensión de {(R)-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etilcarbamoil]-metil}-carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,36 mmol) en 6:1 v/v acetonitrilo / p-dioxano (14 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico 4,0 M en p-dioxano (420 µL, 1,68 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 4,0 M adicional (420 µL, 1,68 mmol) y se continuó la agitación durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se basificó con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (R)-2-amino-2-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-N-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-acetamida que se utilizó en el subsiguiente paso sin una purificación posterior (210 mg, 94%).

Paso 1-G: A una solución de difosgeno (29 µL, 0,24 mmol) en 1:1 v/v tolueno / tetrahidrofurano (20 mL) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de (R)-2-amino-2-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-N-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-acetamida (210 mg, 0,34 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (239 µL, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) gota a gota con agitación. La reacción se dejó atemperar hasta -20 °C y luego se detuvo con agua helada (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se vertió en acetato de etilo (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía sobre un gradiente de gel de sílice eluido con acetato de etilo / hexanos del 20 al 60% v/v para proporcionar (R)-5-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona (140 mg, 64%).

HR-MS: calculado para C₃₀H₃₁N₄O₄ [M + H⁺] 639,1463, encontrado 639,1454.

Paso 1-H: A una solución de (R)-5-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona (140 mg, 0,22 mmol) en 1:1 v/v diclorometano / acetonitrilo (2 mL) at 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió yoduro de sodio (62 mg, 0,42 mmol) seguido de clorotrimetilsilano (78 µL, 0,61 mmol), la solución resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió yoduro de sodio adicional (62 mg, 0,42 mmol) seguido de clorotrimetilsilano (78 µL, 0,61 mmol) y la agitación continuó durante otros 45 minutos. La reacción se vertió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso al 10%. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía over gradiente de gel de sílice eluido con entre el 60 y el 80% v/v de acetato de

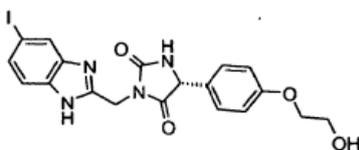
etilo / hexanos para proporcionar (R)-5-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona (83 mg, 65%).

HR-MS: calculado para C₂₆H₂₃N₄O₄ [M + H⁺] 583,0837, encontrado 583,0833.

5

Ejemplo 2

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona



10

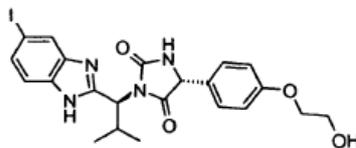
Se obtuvo mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, con la excepción de que en el paso 2-A se utilizó ácido terc-butoxicarbonilaminoacético en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico y el fluorocarbonilmetil-carbamato de terc-butilo resultante se utilizó en lugar de ((S)-1-fluorocarbonil-2-fenil-etil)-carbamato de terc-butilo en el paso 2-B.

15

HR-MS: calculado para C₁₉H₁₇N₄O₄ [M + H⁺] 493,0367, encontrado 493,0368.

Ejemplo 3

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-propil]-imidazolidina-2,4-diona (RO5153383-000)



25

Se obtuvo mediante el mismo método descrito en el ejemplo 1 con la excepción de que los pasos A y B se reemplazaron mediante el siguiente procedimiento (paso 3-A) y el producto se utilizó en el paso 3-C.

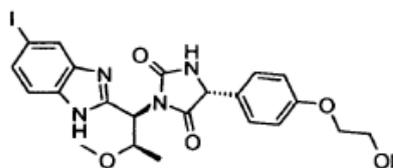
Paso 3-A: A la solución de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (0,33 g, 1,5 mmol), 4-yodobencen-1,2-diamina (0,35 g, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,8 mL, 4,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se añadió gota a gota una solución de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,71 g, 1,75 mmol) N,N-dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras añadir una solución acuosa de carbonato sódico, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar una mezcla de regioisómeros, [(S)-1-(2-amino-4-yodo-fenilcarbamoil)-2-metilpropil]-carbamato de terc-butilo y [(S)-1-(2-amino-5-yodo-fenilcarbamoil)-2-metil-propil]-carbamato de terc-butilo (0,65 g, 100%).

LC-MS: Calculado para C₁₆H₂₄N₃O₃ [M + H⁺] 434, encontrado 434.

LC-MS: calculado para C₂₂H₂₃N₄O₄ [M + H⁺] 534, encontrado 534.

Ejemplo 4

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1R,2R)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metoxi-propil]-imidazolidina-2,4-diona



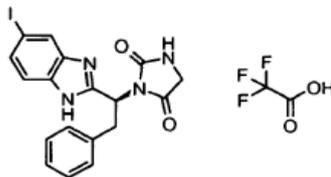
45

Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 3 con la excepción de que en el paso 4-A se utilizó ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

LC-MS: calculado para C₂₂H₂₃N₄O₅ [M + H⁺] 551, encontrado 551.

Ejemplo 5

5 3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético

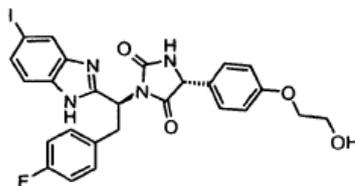


10 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que (i) en el paso 5-E se utilizó ácido terc-butoxicarbonilaminoacético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético; (ii) el producto bruto del paso 5-G se purificó mediante una cromatografía preparativa HPLC de fase reversa y se aisló 3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-feniletíl]-imidazolidina-2,4-diona purificada como la correspondiente sal trifluoroacetato, y (iii) el paso H se omitió.

HR-MS: calculado para C₁₈H₁₅IN₄O₂ [M + H⁺] 447,0313, encontrado 447,0314.

15 Ejemplo 6

(R)-3-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona



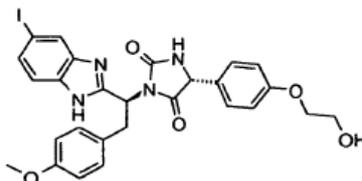
20 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que en el paso 6-A se utilizó ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

HR-MS: calculado para C₂₆H₂₂FIN₄O₄ [M + H⁺] 601,0743, encontrado 601,0745.

25

Ejemplo 7

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-imidazolidina-2,4-diona



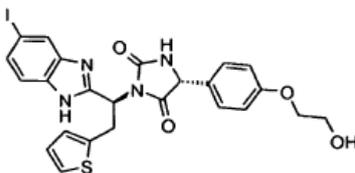
30

Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que en el paso 7-A se utilizó ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

35 HR-MS: calculado para C₂₇H₂₅IN₄O₅ [M + H⁺] 613,0943, encontrado 613,0941.

Ejemplo 8

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-imidazolidina-2,4-diona



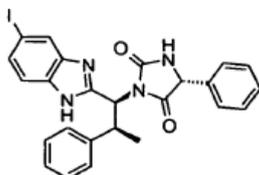
Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 3 con la excepción de que en el paso 8-A se utilizó ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-tiofen-2-il-propiónico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico.

5

LC-MS: calculado para $C_{24}H_{21}N_4O_4S$ [M + H⁺] 589, encontrado 589.

Ejemplo 9

10 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona



Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que (i) se utilizó ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico en el paso 9-A; (ii) se utilizó ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-fenil-acético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético en el paso 9-E, y (iii) se omitió el paso H.

15

HR-MS: calculado para $C_{25}H_{21}N_4O_2$ [M + H⁺] 537,0782, encontrado 537,0780.

20 Ejemplo 10

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona

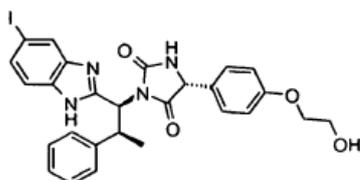
Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 9 con la excepción de que en el paso 10-E se utilizó ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-metoxi-fenil)-acético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético en el paso 5. Se obtuvo ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-metoxi-fenil)-acético como se describe en el ejemplo 14, paso 14-K con la excepción de que se utilizó yodometano en lugar de N,N-bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-cloroacetamida.

25

30 HR-MS: calculado para $C_{26}H_{23}N_4O_3$ [M + H⁺] 567,0888, encontrado 567,0887.

Ejemplo 11

35 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona



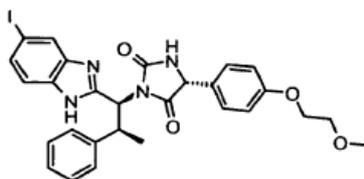
Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que en el paso 11-A se utilizó ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

40

HR-MS: calculado para $C_{27}H_{25}N_4O_4$ [M + H⁺] 597,0993, encontrado 597,0992.

Ejemplo 12

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona

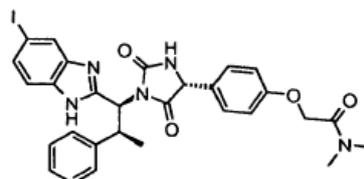


5 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que (i) se utilizó el ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico en el paso 12-A; (ii) se utilizó ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético en el paso 12-E, y (iii) se omitió el paso H. Se obtuvo
10 ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acético como se describe en el ejemplo 14, paso 14-K con la excepción de que se utilizó 1-bromo-2-metoxietano en lugar de N,N-bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-cloro-acetamida.

HR-MS: calculado para C₂₈H₂₇N₄O₄ [M + H⁺] 611,1150, encontrado 611,1152.

15 Ejemplo 13

2-(4-((R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



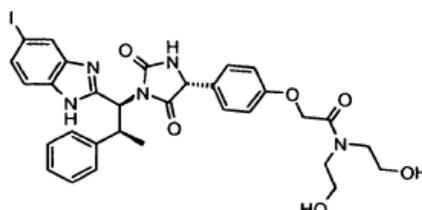
20 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que (i) se utilizó ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico en el paso 13-A; (ii) se utilizó ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-fenil)-acético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético en el paso 13-E, y (iii) se omitió el paso H. Se obtuvo ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-fenil)-acético mediante el mismo método
25 descrito en ejemplo 1, paso 1-E para la preparación de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético con la excepción de que se utilizó 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida en lugar de 2-(2-yodo-etoxi)-2-metil-propano. Se obtuvo 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida como se describe en el ejemplo 14, paso 14-J, con la excepción de que se utilizó dimetilamina en lugar de bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]amina.

30

HR-MS: calculado para C₂₉H₂₈N₅O₄ [M + H⁺] 638,1259, encontrado 638,1260.

Ejemplo 14

35 N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-((R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi)-acetamida



40 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que (i) se utilizó ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico en el paso 14-A; (ii) se utilizó ácido (R)-[4-((bis-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-carbamoil)-metoxi)-fenil]-terc-butoxicarbonilamino-acético (se obtuvo como se describe a continuación en los pasos de 14-I a 14-K ambos incluidos) en

lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-fenil]-acético en el paso 14-E; (iii) se realizó una desprotección de {[4-({bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-carbamoil)-metoxi]-fenil]-[1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propilcarbamoil]-metil]-carbamato de terc-butilo en el paso 14-F como se describe a continuación en el paso 14-L; (iv) previamente a la realización de la ciclación en el paso 14-G se protegió de forma temporal la funcionalidad diol en la 2-amino-2-(4-{{bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil)-metoxi}-fenil)-N-[1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-acetamida como se describe a continuación en el paso 14-M; (v) tras la ciclación en el paso 14-G, la funcionalidad diol en N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-{{(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il}-fenoxi)-acetamida se liberó utilizando el procedimiento de obtención modificado descrito a continuación en el paso 14-N, y (vi) se omitió el paso H.

Paso 14-I: Se disolvieron dietanolamina (5,0 g, 46,60 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (14,33 g, 93,20 mmol) e imidazol (6,35 g, 93,20 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (60 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo (200 mL), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 200 mL), salmuera saturada (200 mL) y las capas acuosas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (200 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-amina (10,05 g, 64,5 %).

Paso 14-J: Se disolvieron cloruro de cloroacetilo (1,1 g, 9,55 mmol) y carbonato potásico (2,638 g, 19,09 mmol) en diclorometano seco (80 mL) y se enfrió en un baño de sal helado. A esto se añadió bis-[2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]amina (3,353 g, 9,545 mmol) en diclorometano seco (10 mL) a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó en un baño helado durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano, luego se lavó con hidrógenosulfato potásico 1,5 N acuoso (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). Las capas acuosas se extrajeron de nuevo con diclorometano (2 x 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar N,N-bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-2-cloro-acetamida (3,8 g, 87,4 %).

Paso 14-K: Se disolvió ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-(4-hidroxi-fenil)-acético (1,0 g, 3,741 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esto se añadió a porciones una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (344 mg, 8,604 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 10°C durante 0,5 horas, luego se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente N,N-bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-2-cloro-acetamida (2,13 g, 4,67 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El análisis de la mezcla de reacción mediante 1H RMN indicó una conversión del 75% del producto. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una dispersión del 60% de hidruro sódico en aceite mineral (68 mg, 0,748 mmol). Tras algunos minutos se añadió N,N-bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-2-cloro-acetamida (0,46 g, 0,426 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción luego se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con éter de dietilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido (R)-[4-({bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-carbamoil)-metoxi]-fenil]-terc-butoxicarbonilamino-acético (2,2 g, 45,9%) que se utilizó en el paso 14-E sin posterior purificación.

Paso 14-L: Se disolvió {[4-({bis-[2-(terc-butildimetil-silanilo)etil]-carbamoil)-metoxi]-fenil]-[1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propilcarbamoil]-metil]-carbamato de terc-butilo (270 mg, 0,27 mmol) en diclorometano seco (6 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A la solución agitada se añadió ácido trifluoroacético (3,12 mL, 40,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano (1 mL) y la sal de trifluoroacetato bruta se precipitó con éter (5 mL) y pentano (10 mL). El precipitado se trituró y luego se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano (50 mL) y se añadió tetrahidrofurano para formar una solución clara. La solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con una mezcla de éter (1 mL) y pentano (5 mL), se filtró y se secó para proporcionar (R)-2-amino-2-(4-{{bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil)-metoxi}-fenil)-N-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-acetamida (170 mg, 93,8 %).

Paso 14-M: Se disolvió (R)-2-amino-2-(4-{{bis-(2-hidroxi-etil)-carbamoil)-metoxi}-fenil)-N-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-acetamida (170 mg, 0,253 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,4 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se añadió trietilamina (176,3 µL, 1,265 mmol) seguido de cloruro de trimetilsililo (132 µL, 1,012 mmol). Tras 0,5 horas se añadieron otros 2,5 equivalentes de trietilamina (88 µL, 0,63 mmol) y 2 equivalentes de cloruro de trimetilsililo (66 µL, 0,506 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas adicionales, luego la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con salmuera (3 x 25 mL). Los lavados acuosos combinados luego se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-2-amino-2-(4-{{bis-(2-trimetilsilanilo)etil}-carbamoil)-metoxi}-fenil)-N-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-acetamida (190 mg, 92%).

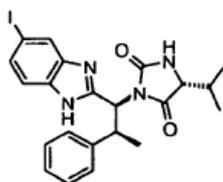
Paso 14-N: Tras completarse la ciclación de (R)-2-amino-2-(4-{{bis-(2-trimetilsilanilo)etil}-carbamoil)-metoxi}-fenil)-N-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-acetamida con difosgeno y la mezcla de reacción se había particionado entre acetato de etilo y hielo/ agua (como se describe en el ejemplo 1, paso 1-G), se añadió ácido

clorhídrico 1 N acuoso (20 mL) a los extractos de acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía rápida en gradiente utilizando gel de sílice eluida con metanol del 0 al 10% v/v en diclorometano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido que se trituró con una mezcla 1:1 v/v de diclorometano/ éter (1 mL). La suspensión se agitó durante 1 hora, luego se filtró y se secó para proporcionar N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-((R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenilpropil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi)-acetamida (30 mg, 27,7 %).

HR-MS: calculado para $C_{31}H_{32}N_5O_6$ [M + H⁺] 698,1470, encontrado 698,1468.

Ejemplo 15

(R)-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona

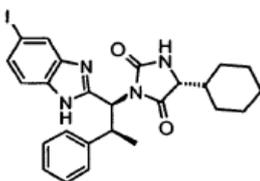


Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 9, con la excepción de que en el paso 15-E se utilizó ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-fenil-acético.

HR-MS: calculado para $C_{22}H_{23}N_4O_2$ [M + H⁺] 503,0939, encontrado 503,0936.

Ejemplo 16

(R)-5-Ciclohexil-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona

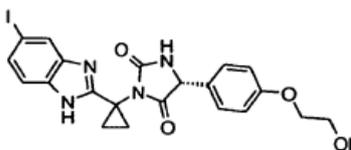


Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 9, con la excepción de que en el paso 16-E se utilizó ácido (R)-terc-butoxicarbonilaminociclohexil-acético en lugar de ácido (R)-terc-butoxicarbonilamino-fenil-acético.

HR-MS: calculado para $C_{25}H_{27}N_4O_2$ [M + H⁺] 543,1252, encontrado 543,1252.

Ejemplo 17

(R)-5-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-ciclopropil]-imidazolidina-2,4-diona

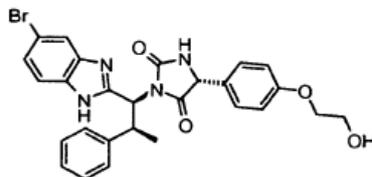


Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que en el paso 17-A se utilizó ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclopropanocarboxílico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

HR-MS: calculado para $C_{21}H_{19}N_4O_4$ [M + H⁺] 519,0524, encontrado 519,0522.

Ejemplo 18

(R)-3-[(1S,2S)-1-(6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-(4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-imidazolidina-2,4-diona



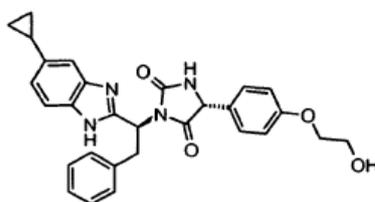
Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 11 con la excepción de que en el paso 18-B se utilizó 4-bromo-benceno-1,2-diamina en lugar de 4-yodo-benceno-1,2-diamina.

5

HR-MS: calculado para C₂₇H₂₅BrN₄O₄ [M + H⁺] 549,1132, encontrado 549,1132.

Ejemplo 19

10 (R)-3-[(S)-1-(5-Ciclopropil-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina- 2,4-diona



Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1 con la excepción de que se utilizó 4-ciclopropil-benceno-1,2-diamina en lugar de 4-yodo-benceno-1,2-diamina en el paso 19-B. Se obtuvo 4-ciclopropil-benceno-1,2-diamina como se describe a continuación en los pasos 19-I y 19-J.

15

Paso 19-I: Se combinaron 4-bromo-2-nitroanilina (2,17 g, 10 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 1,30 mmol), fosfato potásico (7,42 g, 35 mmol), acetato de paladio (II) (120 mg, 0,5 mmol), y ciclohexilfosfina (280 mg, 1 mmol) en tolueno (40 mL) y agua (2 mL) y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, y la mezcla se trituró con diclorometano y agua. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite. La capa orgánica del filtrado se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración dio lugar a un aceite que se sometió a una cromatografía en gel de sílice (éter de dietilo al 30% v/v en hexanos). El compuesto que se mueve con mayor rapidez se recogió y el solvente se concentró para proporcionar un aceite anaranjado. El aceite se disolvió en hexanos/ acetato de etilo caliente y al enfriarse dio lugar a 4-ciclopropil-2-nitroanilina como agujas anaranjadas (333 mg, 1,87 mmol, 19%).

20

25

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) TMH 7,81 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,91 (br s, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,61 (m, 2H) ppm.

30

Paso 19-J: Se disolvió 4-ciclopropil-2-nitroanilina (178 mg, 1 mmol) en metanol absoluto (6 mL), y se añadió polvo de zinc (200 mg, 3,1 mmol) y cloruro de amonio (800 mg, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (30 mL) y diclorometano (30 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 4-ciclopropil-benceno-1,2-diamina como un sólido marrón que se utilizó sin una purificación posterior (130 mg, 88%).

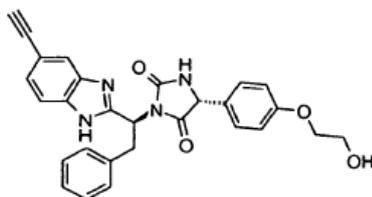
35

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) TMH 6,61 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,10 (br s, 4H), 1,76 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ppm. HR-MS: calculado para C₂₉H₂₈N₄O₄ [M + H⁺] 497,2184, encontrado 497,2182.

40

Ejemplo 20

(R)-3-[(S)-1-(5-etinil-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona eliminar



Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 1, con la excepción de que tras realizar el paso 20-C, y previamente a la realización del paso 20-D, se realizaron los siguientes dos pasos (pasos 20-I y 20-J).

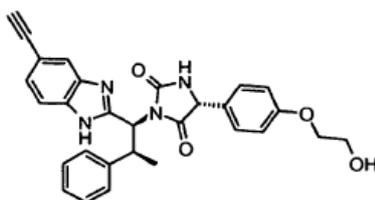
- 5 Paso 20-I: Una solución de [(S)-1-(5-yodo-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,216 mmol), yoduro de cobre (I) (8 mg, 0,043 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,022 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se desgasificó en un aparato con tubo sellado con nitrógeno seco. La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos adicionales, luego se añadieron trietilamina (90 μ L, 0,648 mmol) y trimetilsililacetileno (92 μ L, 0,648 mmol), y la solución resultante se desgasificó una vez más. Tras agitar la mezcla
- 10 de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente, resultó una solución de roja oscura a negra. Esta mezcla se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se vertió en un embudo de separación que contenía agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice utilizando diclorometano (10 mL) y se eluyó con un
- 15 gradiente del 10 al 100% v/v de acetato de etilo en hexanos para proporcionar [(S)-2-fenil-1-(6-trimetilsilaniletinil-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-carbamato de terc-butilo (90 mg, 96%).

- Paso 20-J: A una solución de [(S)-2-fenil-1-(6-trimetilsilaniletinil-1H-benzimidazol-2-il)-etil]-carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,208 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente, se añadió carbonato potásico anhidro finamente pulverizado (258 mg, 1,87 mmol). La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la LC/MS indicó que la reacción se había completado. El solvente luego se dejó evaporar y el residuo resultante se repartió en agua/ acetato de etilo 1:1 v/v (50 mL volumen total) y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo amarillento se aplicó a una columna de gel de sílice utilizando diclorometano (10 mL) y se eluyó con un gradiente del 10 al 75% de acetato de etilo v/v en hexanos para proporcionar [(S)-1-(6-etinil-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbamato de terc-butilo (54 mg, 72%)
- 20
- 25

HR-MS: calculado para C₂₈H₂₄N₄O₄ [M + H⁺] 481,1871, encontrado 481,1870.

30 Ejemplo 21

(R)-3-[(1S,2S)-1-(5-Etinil-1H-benzimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona

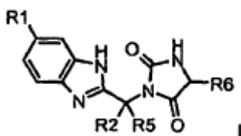


- 35 Se obtuvo mediante el mismo método descrito en ejemplo 20, con la excepción de que en el paso 21-A se utilizó ácido (2S,3S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-butírico en lugar de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

40 HR-MS: calculado para C₂₉H₂₆N₄O₄ [M+ H⁺] 495,2027, encontrado 495,2028.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

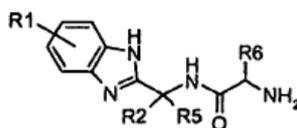


5 en el que
 R1 se selecciona de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, etinilo, -,I, y -Br;
 R2 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y -CH(R3)(R4);
 R3 se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y 2-tiofenilo;
 R4 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R5 es hidrógeno o, junto con R2 y el carbono al que están unidos R2 y R5, es ciclopropilo;
 R6 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, 2-propilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-(O(CH₂)₂OH)-fenilo, 4-(O(CH₂)₂₀CH₃)-fenilo, 4-(OCH₂C(O)N(CH₃)₂)-fenilo y 4-(OCH₂C(O)N((CH₂)₂OH)₂)-fenilo.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

(R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;
 20 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1R,2R)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metoxi-propil]-imidazolidina-2,4-diona;
 3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-imidazolidina-2,4-diona; compuesto con ácido trifluoroacético;
 (R)-3-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-tiofen-2-il-etil]-imidazolidina-2,4-diona;
 25 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-(4-metoxifenil)-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-[(1S,2S)-1-(8-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
 30 2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida;
 N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-2-(4-[(R)-1-[(1S,2S)-1-(6-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-fenoxi)-acetamida;
 (R)-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-5-ciclohexil-3-[(1S,2S)-1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-imidazolidina-2,4-diona;
 35 (R)-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-3-(1-(5-yodo-1H-benzoimidazol-2-il)-ciclopropil)-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-3-[(1S,2S)-1-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-3-[(S)-1-(5-ciclopropil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona;
 (R)-3-[(S)-1-(5-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona; y
 40 (R)-3-[(1S,2S)-1-(5-etinil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-fenil-propil]-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-imidazolidina-2,4-diona.

3. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 10



10

45 en presencia de triclorometilcloroformato para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I), en el que todos los sustituyentes poseen los significados que se proporcionan en la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los de las reivindicaciones 1 y 2 junto con excipientes aceptables a nivel farmacéutico.

50 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para su utilización como un medicamento.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para su utilización como un medicamento para el tratamiento del cáncer en tumores sólidos particulares, más concretamente los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.
- 5 7. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 para la elaboración de medicamentos para el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos, más concretamente los tumores de mama, colon, pulmón y próstata.