

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 347**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4184** (2006.01)

**C07D 235/04** (2006.01)

**C07D 235/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2003 E 09011389 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **09.12.2009 EP 2130537**

54 Título: **Derivados de benzimidazol alquilados en N3 como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

**13.03.2002 US 364007 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.01.2013**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
3200 WALNUT STREET  
BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**WALLACE, ELI, M.;  
LYSSIKATOS, JOSEPH, P.;  
HURLEY, BRIAN, T. y  
MARLOW, ALLISON, L.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 394 347 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

**Derivados de Benzimidazol Alquilados en N3 como Inhibidores de MEK****5 Antecedentes de la Invención****Campo de la Invención**

10 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anómalo. Se contemplan otros usos de este compuesto.

**15 Compendio de la Técnica Relacionada**

La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteína quinasas es un regulador importante del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de los receptores (es decir PDGF o EGF y otros), activan las rutas de las MAP quinasas. Una de las rutas de las MAP quinasas más importantes y mejor conocidas implicadas en el crecimiento celular normal y no controlado es la ruta de la quinasa Ras/Raf. Ras unida a GTP activa da como resultado la activación y la fosforilación indirecta de la quinasa Raf. Raf fosforila a continuación MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 331, 417-431). MEK activada fosforila a continuación sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK1 y 2, La fosforilación de ERK por MEEK se produce sobre Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T 183 para ERK2 (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y a continuación se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varas funcionales celulares importantes, incluyendo pero no limitadas al transporte nuclear, la transducción de la señal, la reparación de ADN, el ensamblaje y translocación de nucleosomas, y el procesamiento y la traducción de ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En líneas generales, el tratamiento de las células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 que da como resultado proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

En las enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la expresión en exceso de los receptores del factor de crecimiento, las proteínas de señalización aguas abajo, o las proteína quinasas implicadas en la ruta de la quinasa ERK conducen a una proliferación celular no controlada y, finalmente, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando como resultado de nuevo la activación de la ruta de las MAP quinasas. Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran en 50% de cánceres de colon y >90% de cánceres pancreáticos así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más de 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP quinasa activa constitutivamente. Estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares han mostrado también rutas de MAP quinasa constitutivas o expresadas en exceso en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822). Por tanto, existe una fuerte correlación entre los cánceres y una ruta de MAP quinasa hiperactiva resultante de mutaciones genéticas.

Puesto que la cascada de la MAP quinasa constitutiva o hiperactivada juega un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un actor clave en esta ruta puesto que está aguas abajo de Ras y Raf. Adicionalmente, es una diana terapéutica atractiva puesto que los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en diversos estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones atímicos, (Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., AACR April 6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H. IBC 2ª Conferencia Internacional de Proteína Quinasas, 9-10 de Septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de Enero de 2001) e inhiben en crecimiento de células de leucemia mieloide (Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859).

Se han descrito inhibidores de MEK de molécula pequeña. Han aparecido al menos trece aplicaciones en los últimos años: documento US 5.525.625 presentado el 24 de Enero de 1995; documento WO 98/43960 publicado el 8 de Octubre de 1998; documento WO 99/01421 publicado el 14 de Enero de 1999; documento WO 99/01426 publicado el 14 de Enero de 1999; documento WO 00/41505 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42002

publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42003 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/41994 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42022 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/42029 publicado el 20 de Julio de 2000; documento WO 00/68201 publicado el 16 de Noviembre de 2000; documento WO 01/68619 publicado el 20 de Septiembre de 2001; y el documento WO 02/06213 publicado el 24 de Enero de 2002.

### Compendio de la Invención

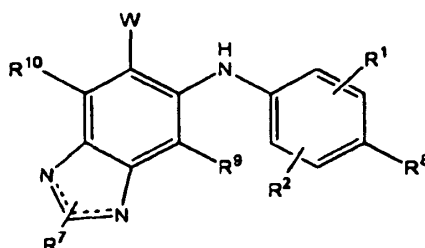
Esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que está abarcado por las (1H-benzimidazol-5-il)-(4-fenilo sustituido)-aminas alquiladas de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones de la invención son:

1. 1. Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anómalo.
2. 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con 1, donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.
3. 3. (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
4. 4. (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con radioterapia para su uso en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero donde las cantidades del compuesto o la sal son, combinadas con la terapia de radiación, eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar los trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de fórmula I pueden actuar como inhibidores de MEK.

Fórmula I:



I

La fórmula también describe sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptados. En la fórmula, las definiciones de los radicales son las siguientes:

-----

es un enlace opcional, siempre que uno y solo uno de los nitrógenos del anillo esté unido mediante enlace doble; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo y -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>,

- C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
R<sup>3</sup> se selecciona entre hidrógeno, trifluorometilo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SR<sup>3</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NRC(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo;  
R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo; o  
Dos cualesquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> se pueden tomar junto con el átomo al que están anclados para formar un anillo carbocíclico, heteroarílico o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se pueden tomar junto con el átomo al que están anclados para formar un anillo carbocíclico, heteroarílico o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; o  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo al que están anclados forman un anillo carbocíclico, heteroarílico o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
R<sup>6</sup> se selecciona entre trifluorometilo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
R<sup>7</sup> se selecciona entre hidrógeno, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
W se selecciona entre heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>, -C(O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo) y -C(O)(heterociclilo), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos seleccionados independientemente entre -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, -R<sup>2</sup>, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 o 5 grupos seleccionados independientemente entre -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>3</sup>;  
R<sup>8</sup> se selecciona entre hidrógeno, -SCF<sub>3</sub>, -Cl, -Br, -F, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo y -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;  
m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y

j es 1 o 2.

### Descripción Detallada de la Invención

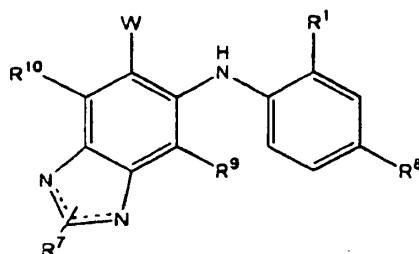
- 5 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterocicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 - 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,  
10 -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I donde R<sup>8</sup> es -OCF<sub>3</sub>, -Br o -Cl, R<sup>2</sup> es hidrógeno, y R<sup>1</sup> es alquilo inferior o halógeno.

- 15 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno, y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I donde W es -C(O)OR<sup>3</sup> o -C(O)NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>.

- 20 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II:



II

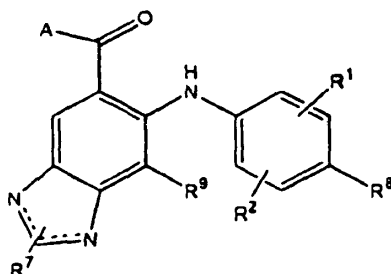
- 25 donde W, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se definen como antes para la fórmula I. La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 - 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>,  
-C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,  
30 -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo.

- La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II donde R<sup>8</sup> es -OCF<sub>3</sub>, -Br o -Cl, y R<sup>1</sup> es alquilo inferior o halógeno.

- 35 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno, y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II donde W es -C(O)OR<sup>3</sup> o -C(O)NR<sup>4</sup>OR<sup>3</sup>.

- 40 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III:



III

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se definen como antes para la fórmula I, y A es  $-OR^3$  o  $-NR^4OR^3$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  se definen como antes para la fórmula I.

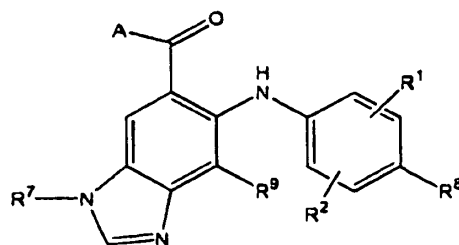
La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III en los que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$  o cicloalquilalquilo  $C_3-C_7$ , cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 - 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III donde  $R^8$  es  $-OCF_3$ ,  $-Br$  o  $-Cl$ ,  $R^2$  es hidrógeno, y  $R^1$  es alquilo inferior o halógeno.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula III donde  $R^9$  es hidrógeno o halógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III donde  $R^3$  es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es  $-OR^3$ ; y  $R^4$  es hidrógeno cuando A es  $-NR^4OR^3$ .

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa:



IIIa

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se definen como antes para la fórmula I, y A es  $-OR^3$  o  $-NR^4OR^3$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  se definen como antes para la fórmula I.

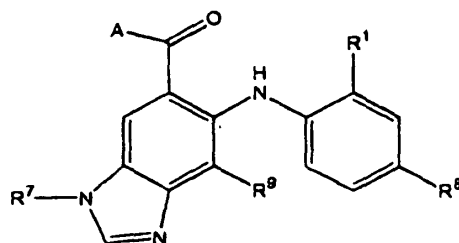
La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa en los que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$  o cicloalquilalquilo  $C_3-C_7$ , cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 - 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa donde  $R^8$  es  $-OCF_3$ ,  $-Br$  o  $-Cl$ ,  $R^2$  es hidrógeno, y  $R^1$  es alquilo inferior o halógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa donde  $R^9$  es hidrógeno o halógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa donde  $R^3$  es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es  $-OR^3$ ; y  $R^4$  es hidrógeno cuando A es  $-NR^4OR^3$ .

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIb:



IIIb

donde  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se definen como antes para la fórmula I, y A es  $-OR^3$  o  $-NR^4OR^3$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  se definen como antes para la fórmula I.

- 5 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIb en los que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$  o cicloalquilalquilo  $C_3-C_7$ , cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1 - 3 grupos seleccionados independientemente entre oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIb donde  $R^8$  es  $-OCF_3$ ,  $-Br$  o  $-Cl$ , y  $R^1$  es alquilo inferior o halógeno.

- 15 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIb donde  $R^9$  es fluoro o cloro.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIb donde  $R^3$  es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es  $-OR_3$  y  $R^4$  es hidrógeno cuando A es  $-NR^4OR^3$ .

- 20 Excepto cuando se defina expresamente de otro modo, a los largo de esta memoria se emplea la siguiente definición de términos.

25 Por "alquilo  $C_1-C_{10}$ ", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se pretende significar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Los radicales alquilo preferidos son alquilo  $C_1-C_6$ . Los radicales alquilo más preferidos son alquilo  $C_1-C_3$ .

30 Por "alqueno  $C_2-C_{10}$ ", "alqueno inferior" y "alqueno" se significan radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos alqueno inferior que tiene 3-5 átomos de carbono.

35 Por "alquino  $C_2-C_{10}$ ", "alquino inferior" y "alquino" se significan radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace triple e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares. Son más preferidos alquino inferior que tienen 3-5 átomos de carbono.

Por el término "halógeno" en la presente invención se quiere significar flúor, bromo, cloro, y yodo.

40 Por "arilo" se pretende significar un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo), anillos múltiples (p. ej., bifenilo), o anillos condensados múltiples en los que al menos uno es aromático, (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que está opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, p. ej., halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, y hidroxilo.

45 Por "heteroarilo" se pretende significar uno o más sistemas anulares aromáticos de 5, 6, o 7 miembros que incluyen sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los ejemplos de los grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranoilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los radicales espiro están incluidos también dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo son opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, p. ej., halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, y hidroxilo.

55 Según se utiliza en la presente memoria, el término "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ " hace referencia a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o un sistema fusionado policíclico, y puede estar fusionado a un anillo aromático. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente memoria están insustituídos o, según se especifique, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil( $C_1-C_6$ )amino, dialquil( $C_1-C_6$ )amino, alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , aminoalquilo  $C_1-C_6$ , monoalquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo  $C_1-C_6$  o dialquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo  $C_1-C_6$ .

Por "heterociclo" o "heterociclilo" se pretende significar uno o más sistemas anulares carbocíclicos de 5, 6, o 7 anillos miembros que incluyen sistemas anulares fusionados de 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no contiene dos átomos de O o S. Un sistema fusionado puede ser un heterociclo fusionado a un grupo aromático.

Los heterociclos preferidos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditionilo, ditionilano, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranoilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo[2,2,2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los radicales espiro también están incluidos en el alcance de esta definición. Los grupos precedentes, derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar anclados a C o anclados a N cuando eso sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (anclado a N) o pirrol-3-ilo (anclado a C). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (anclado a N) o imidazol-3-ilo (anclado a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico donde 2 átomos de carbono anulares están sustituidos con radicales oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo de la presente memoria están insustituídos o, cuando se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, monoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "arilalquilo" significa una fracción alquílica (como se ha definido anteriormente) sustituida con una o más fracciones arílicas (también como se ha definido anteriormente). Los radicales arilalquilo más preferidos son los arilalquilos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa una fracción alquílica (como se ha definido anteriormente) sustituida con una fracción heteroarílica (también como se ha definido anteriormente). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son los heteroarilalquilos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen, oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa una fracción alquílica (como se ha definido anteriormente) sustituida con una fracción de heterociclilo (también definida anteriormente). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son los heterociclilalquilos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa una fracción alquílica (como se ha definido anteriormente) sustituida con una fracción cicloalquílica (también definida anteriormente). Los radicales heterociclilo más preferidos son los cicloalquilalquilos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> de 5 o 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Bu" significa butilo y "Ac" significa acetilo.

La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, incluye sales de grupos ácidos y alcalinos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son alcalinos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos alcalinos de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, i.e., sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, calsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietiodode, y valerato. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un radical ácido o alcalino, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

En el caso de una fracción ácida en un compuesto de la presente invención, se puede formar una sal mediante tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto alcalino, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina, y sales similares. Otras sales de radicales ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaina, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos alcalinos tales como glicina, ornitina,

histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o potasio de un compuesto de la presente invención.

Con respecto a las fracciones alcalinas, se forma una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas preferidas de este tipo pueden incluir, por ejemplo, las sales de ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácido fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mícico, D-glutámico, D-canfórico, glutámico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicíclico, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal hidrocloreuro o sulfato de un compuesto de la presente invención.

En los compuestos, cuando se utilizan términos como  $(CR^4R^5)_m$  o  $(CR^4R^5)_t$ ,  $R^4$  y  $R^5$  pueden variar con cada repetición de m o t por encima 1. Por ejemplo, cuando m o t es 2, los términos  $(CR^4R^5)_m$  o  $(CR^4R^5)_t$  pueden ser iguales a  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$  o cualquier número de fracciones similares que se encuentre dentro del alcance de las definiciones de  $R^4$  y  $R^5$ .

Algunos compuestos pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Se considera que todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y sus mezclas, se encuentran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos, la invención incluye el uso de un racemato, uno o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o sus mezclas. Los compuestos pueden existir también en forma de tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y sus mezclas.

La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la presente invención, pero por el hecho de que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrados usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ , y  $^{36}Cl$ , respectivamente. El compuesto de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3H$  y  $^{14}C$ , son útiles para fármacos y/o análisis de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos tritados, es decir,  $^3H$  y de carbono 14, es decir,  $^{14}C$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2H$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, se puede preferir en ciertas circunstancias. El compuesto marcado isotópicamente y sus profármacos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones de más abajo, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Esta invención también ilustra composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I-IIIb y métodos para tratar trastornos proliferativos, o el crecimiento celular anómalo, por medio de la administración de profármacos de compuestos de la presente invención. Los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se ensamblan covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen pero no están limitados a los 20 aminoácidos de origen natural designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También están abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar en forma de amidas o ésteres alquílicos. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar utilizando grupos que incluyen pero no están limitados a hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se ha esbozado en Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115. También están incluidos los profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino, como lo están los profármacos carbonato, los ésteres sulfonato y los ésteres sulfato de grupos hidroxilo. También está abarcada la derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, sustituido opcionalmente con grupos que incluyen pero no están limitados a funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden ser derivatizadas en forma de amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas fracciones de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen pero no están limitados a funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Se debe entender que en los casos en los que se utilizan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente anclado a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es terminal y se considera que el último radical nombrado está anclado a la estructura en cuestión. De este modo, por ejemplo, el radical arilalquilo está anclado a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

- 5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica puede ser para el tratamiento de un cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escuamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroides. En otra alternativa, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), restenosis, o próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (BPH)).
- 10
- 15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la pancreatitis o las enfermedades renales (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20
- 25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación del blastocisto en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30
- 35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.
- 40
- 45 La invención también se refiere al compuesto mostrado en la realización 3 para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En la presente memoria se contempla la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Dicho aspecto se puede relacionar con el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escuamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroides. En otra realización, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), restenosis, o próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (BPH)). Este compuesto mostrado en la realización 3 se va a administrar a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y combinado con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.
- 50
- 55 La invención también se refiere al compuesto mostrado en la realización 3 para su uso en un método para tratar la pancreatitis o las enfermedades renales en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60
- 60 La invención también se refiere al compuesto mostrado en la realización 3 para su uso en un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho método puede ser para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, una enfermedad

inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y cáncer epidermoide.

Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos e hidratos de dichos compuestos, de acuerdo con los presentes métodos incluyen, por ejemplo, pacientes que se ha diagnosticado que tienen psoriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneos o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (p. ej., sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cérvix, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (p. ej., cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos en niños, linfomas, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (p. ej., linfoma de SNC primario, tumores de la médula espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas de la pituitaria).

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad del compuesto mostrado en la realización 1 de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, o sal, y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anómalo. Muchos agentes quimioterapéuticos son conocidos en la técnica actualmente. En realización 2, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.

Esta invención se refiere adicionalmente al compuesto mostrado en la realización 4 para su uso en la inhibición del crecimiento celular anómalo en un mamífero o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo. En la presente invención se contempla la administración al mamífero de una cantidad del compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinada con terapia de radiación, donde las cantidades del compuesto, o sal, se combinan con la terapia de radiación eficaz para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar los trastornos hiperproliferativos en el mamífero. Los mecanismos para la administración de la terapia de radiación son conocidos en la técnica, y estos mecanismos se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en la presente memoria. La administración del compuesto en esta terapia combinada se puede determinar como se describe en la presente memoria.

Se cree que los compuestos pueden volver las células anormales más sensibles al tratamiento con la radiación con el fin de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por lo tanto, esta invención se refiere adicionalmente a un método para la sensibilización de células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad es eficaz para sensibilizar células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este método se puede determinar de acuerdo con los métodos para averiguar las cantidades eficaces de tales compuestos descritos en la presente memoria.

La invención también se refiere al compuesto mostrado en la realización 3 para su uso en un método y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de la señal, y agentes antiproliferativos.

Se pueden utilizar agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Los ejemplos de los inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de los inhibidores de la metaloproteinasa de matriz se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de Octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de Marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea Núm. 97304971,1 (presentada el 8 de Julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea Núm. 99308617.2 (presentada el 29 de Octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de Febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de Enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de Agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de Agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de

Agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de Julio de 1998), la Publicación de Patente Europea Núm. 606.046 (publicada el 13 de Julio de 1994), la Publicación de Patente Europea Núm. 931.788 (publicada el 28 de Julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de Mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de Octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de Octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de Junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT Núm. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de Julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea Núm. 99302232,1 (presentada el 25 de Marzo de 1999), La Solicitud de Patente de Gran Bretaña Núm. 9912961.1 (presentada el 3 de Junio de 1999), La Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 60/148.464 (presentada el 12 de Agosto de 1999), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.863.949 (expedida el 26 de Enero de 1999), la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.861.510 (expedida el 19 de Enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea Núm. 780.386 (publicada el 25 de Junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de los inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

Los términos "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud.

"Crecimiento celular anómalo", según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, hace referencia al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (p. ej., pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por la expresión de una tirosina quinasa mutada o la expresión en exceso de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de tirosinas quinasas; (3) tumores cualesquiera que proliferen por tirosina quinasas receptoras; (4) tumores cualesquiera que proliferen por la activación aberrante de serina/treonina quinasas; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasas.

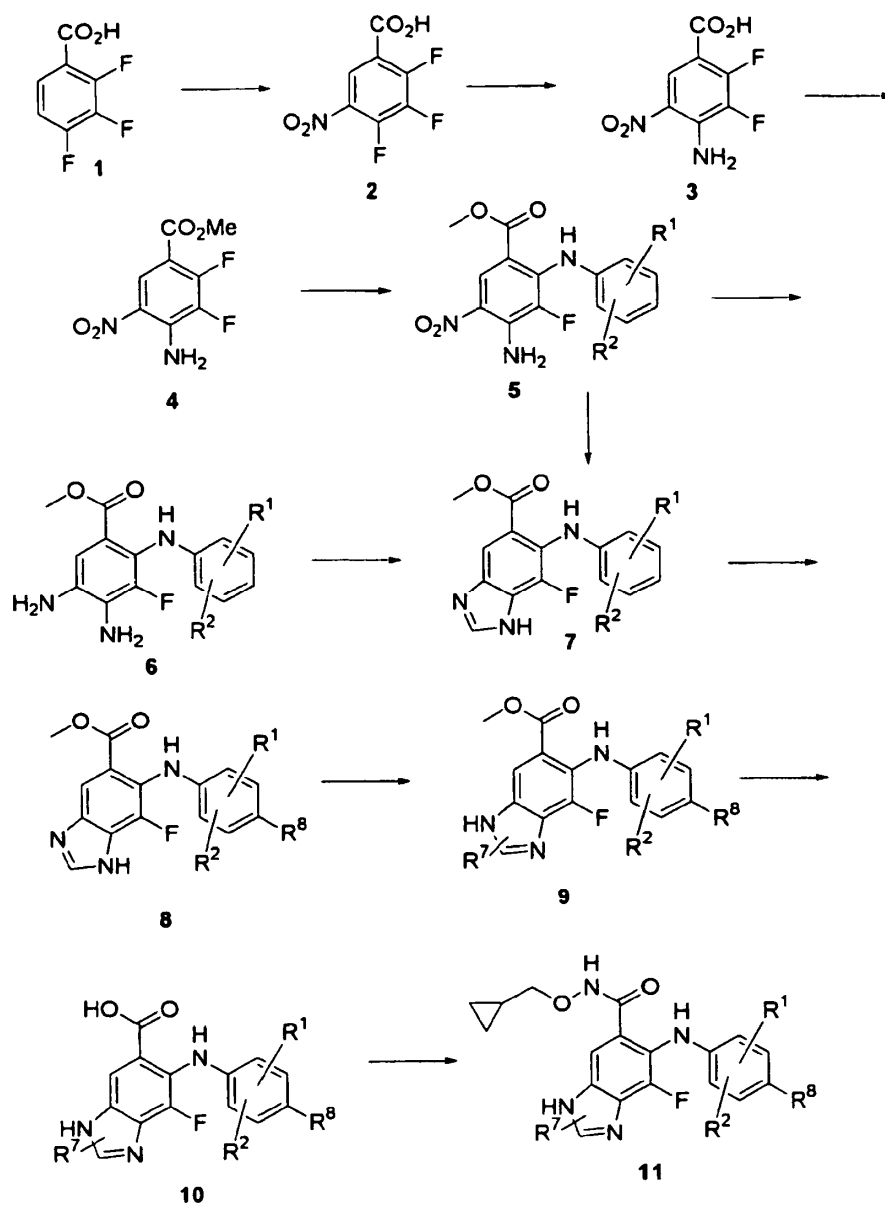
El término "tratar", según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", según se utiliza en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, hace referencia al hecho de tratar según se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Los compuestos representativos, que son ilustrados por la presente invención incluyen, pero no están limitados a los compuestos de los ejemplos y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables o los profármacos de los mismos.

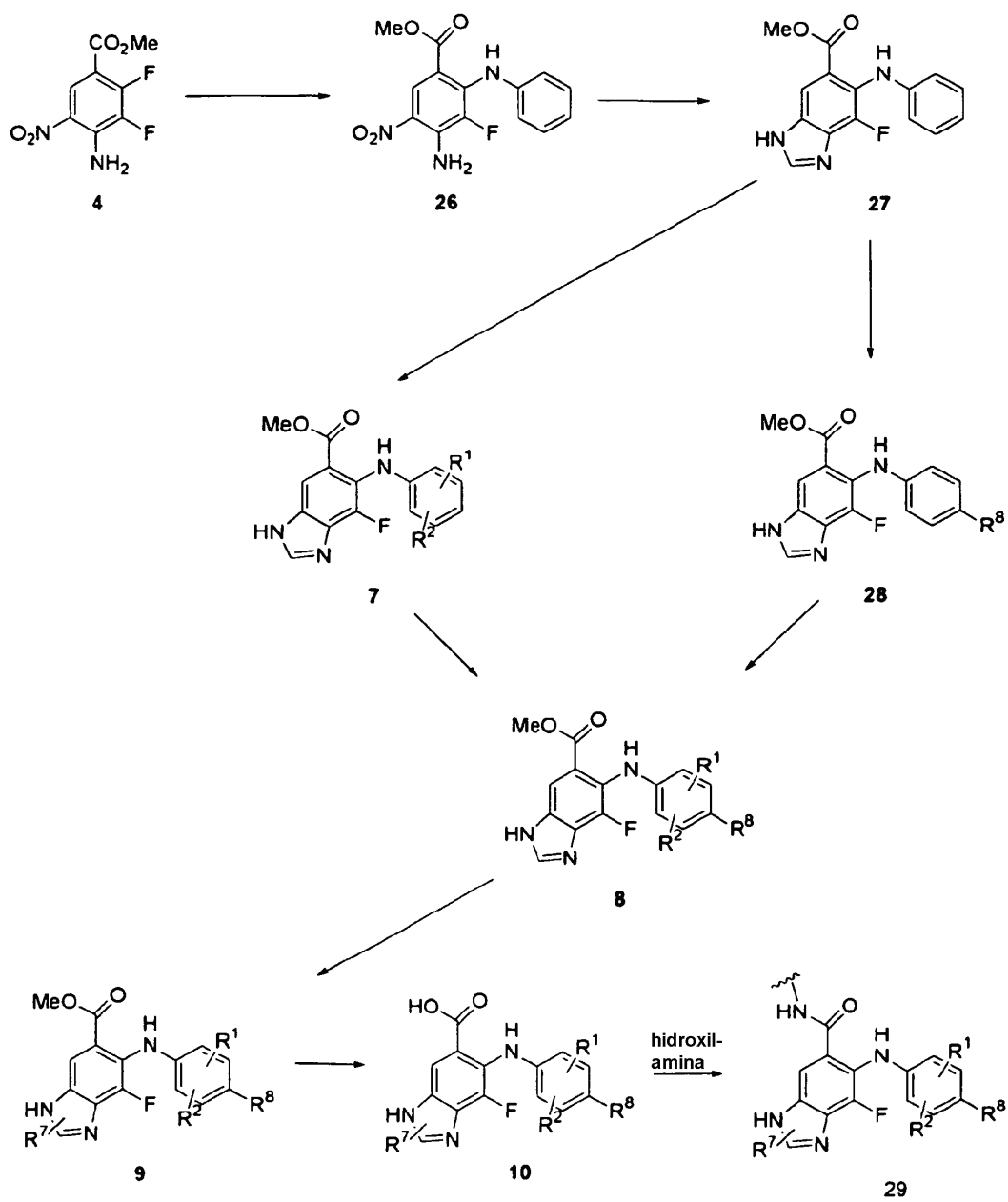
Se pretende que ejemplos presentados ilustren las realizaciones concretas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la memoria o las reivindicaciones de ningún modo.

Una ilustración de la preparación de compuestos se muestra en los Esquemas 1-4.

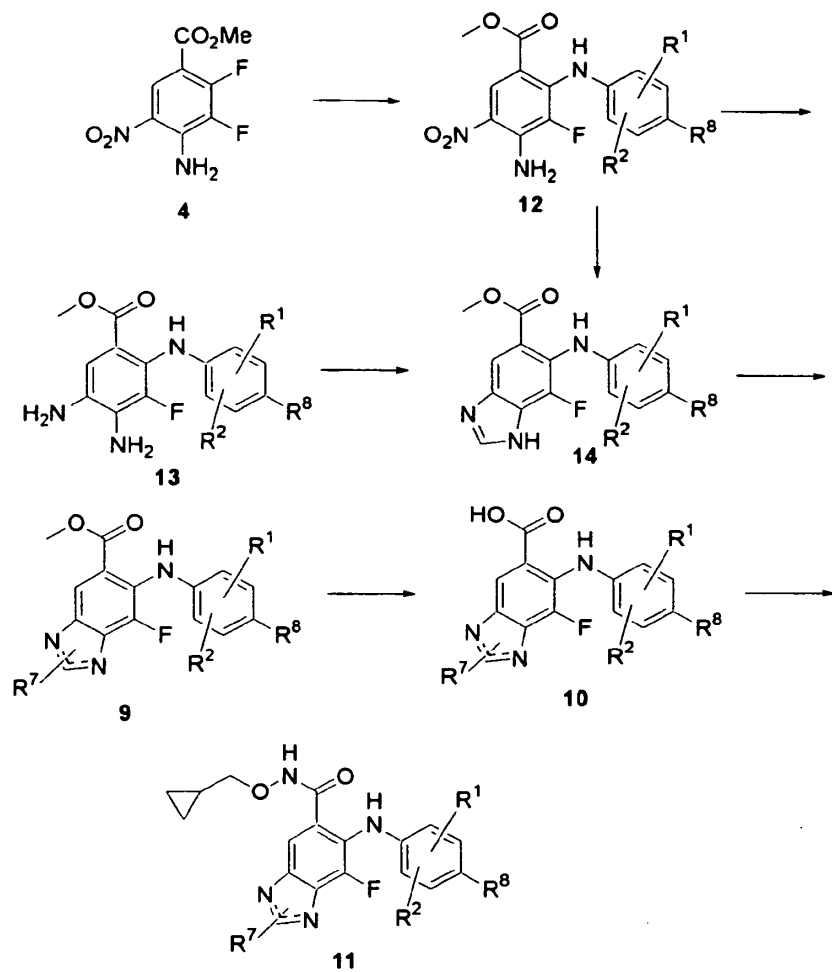
Esquema 1



Esquema 1a

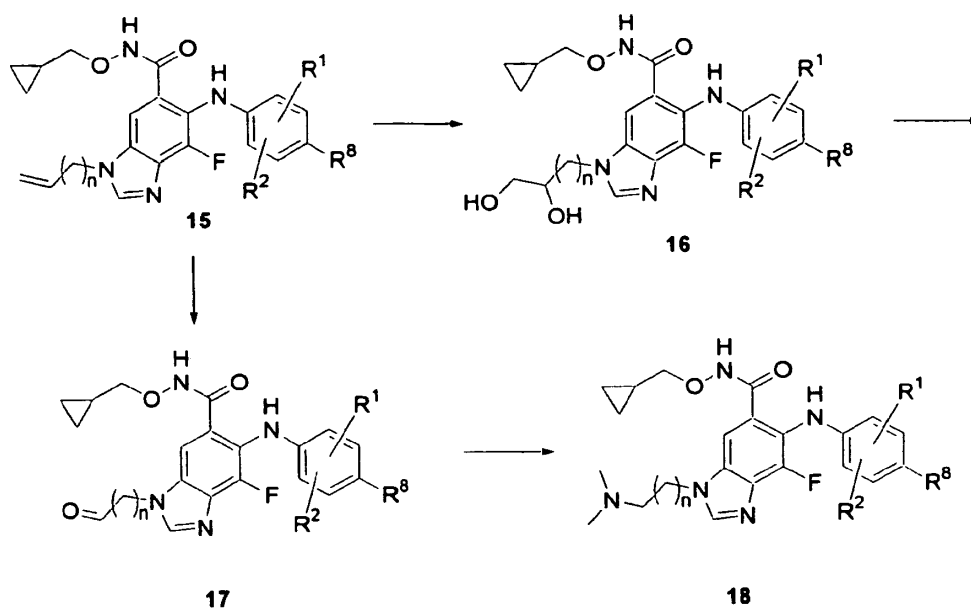


Esquema 2

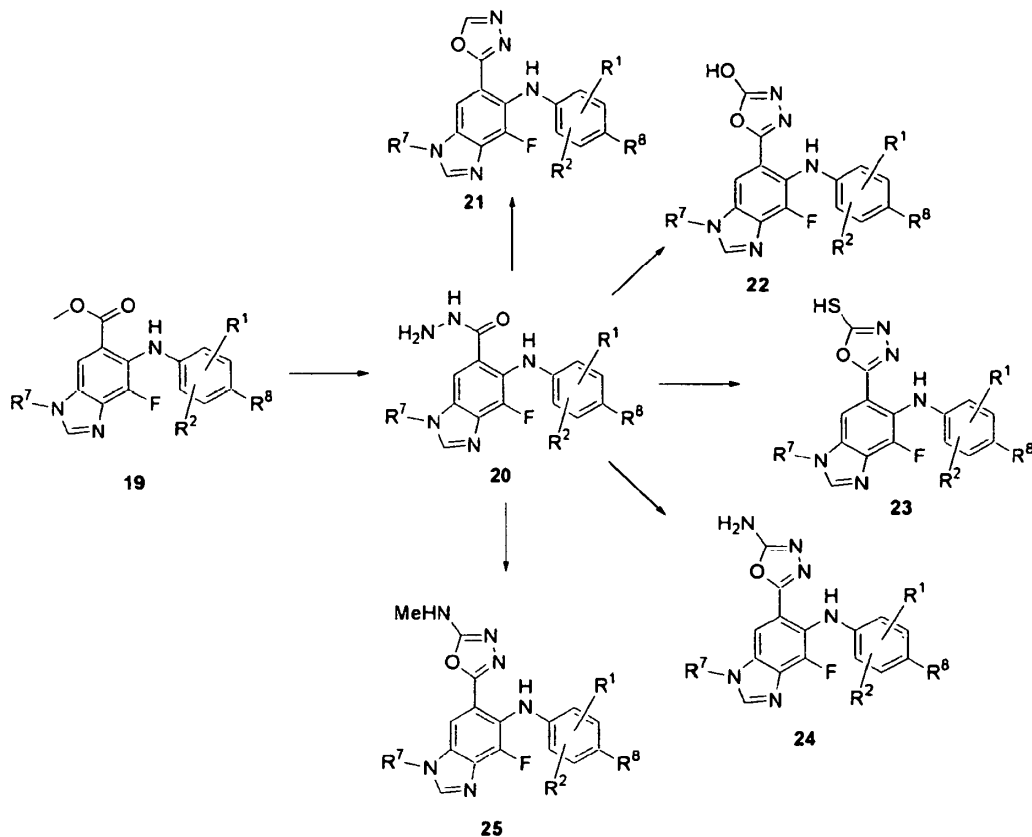


5

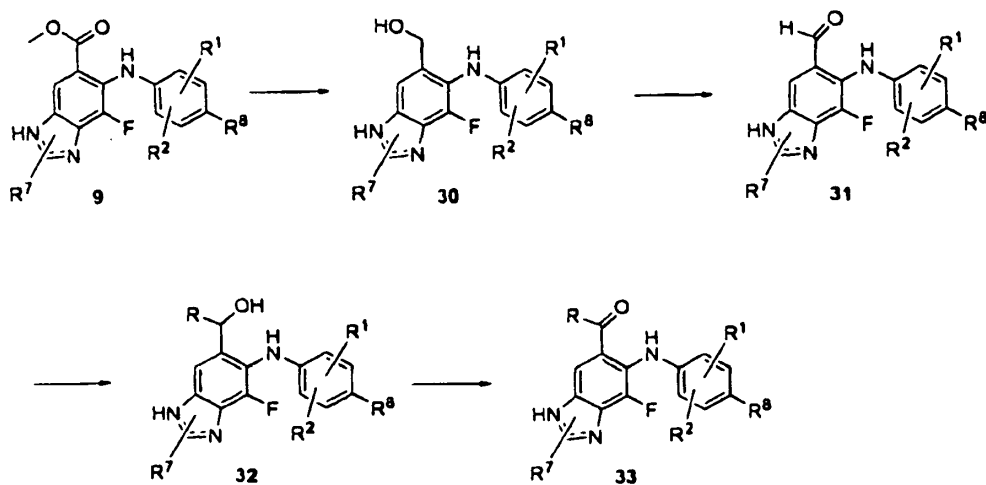
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Los métodos sintéticos generales que se pueden referir para la preparación de algunos de los compuestos de la presente invención se proporcionan en la solicitud PCT publicada número WO 00/42022 (publicada el 20 de Julio de 2000).

Se pretende que los ejemplos presentados más abajo ilustren las realizaciones concretas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la memoria o las reivindicaciones de ningún modo.

Una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra en los Esquemas 1-4.

El Esquema 1\* ilustra la síntesis de compuestos de la presente invención. En la etapa 1, el ácido es nitrado utilizando condiciones convencionales preferiblemente ácido nítrico humeante en  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . En la etapa 2, la anilina se prepara mediante desplazamiento de fluoruro con  $\text{NH}_4\text{OH}$  a temperatura ambiente en agua seguido de acidulación cuidadosa con ácido mineral concentrado a pH casi 0. En la etapa 3, se prepara el éster por medio de métodos convencionales incluyendo pero no limitados a Esterificación de Fisher ( $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), y reacción con  $\text{TMSCHN}_2$  en disolventes orgánicos adecuados como  $\text{PhMe/MeOH}$  o  $\text{THF/MeOH}$ . En la etapa 4, se prepara el derivado de dianilina calentando (60 a  $200^\circ\text{C}$ ) el éster con un exceso de la anilina pura apropiada o en un disolvente orgánico como xilenos. Por ejemplo, cuando  $\text{R}^1 = \text{Me}$  y  $\text{R}^2 = \text{H}$  el método preferido es agitar el éster con 10 equivalentes de anilina en xilenos a reflujo hasta que se complete la reacción. En la etapa 5, el nitroareno se reduce para producir la diamina mediante condiciones de reducción convencionales, incluyendo pero no limitadas a  $\text{H}_2$ , y  $\text{Pd/C}$  o  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  o Níquel Raney en un disolvente orgánico como  $\text{EtOH}$  o  $\text{THF}$ ,  $\text{Fe}$  en  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Zn}$  en  $\text{AcOH}$  o  $\text{Zn}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac) en  $\text{MeOH}$ . En la etapa 6, la diamina se cicla por medio de calor con ácido fórmico puro o acetato de formamida en un disolvente apropiado como  $\text{EtOH}$ . Alternativamente, cuando  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$  no son igual a halo el nitroareno se puede convertir directamente en el benzimidazol en la etapa 7 calentando en ácido fórmico con  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  u otra fuente de paladio como  $\text{Pd/C}$ . En la etapa 8, se puede incorporar un haluro mediante métodos convencionales, incluyendo pero no limitados a  $\text{NBS}$  o  $\text{NCS}$  y  $\text{pTsOH}$  en co-disolventes orgánicos como  $\text{THF}$  y  $\text{MeOH}$ . En la etapa 9, el benzimidazol es alquilado par producir una mezcla casi equitativa de los productos  $\text{N1}$  y  $\text{N3}$  que son separables mediante técnicas convencionales, incluyendo, por ejemplo, cromatografía y trituración. La alquilación se completa mediante el uso de un agente alquilante como un haluro de alquilo y una base como  $\text{NaH}$ , o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{DMF}$  o  $\text{THF}$  a temperaturas que oscilan de 0 a  $80^\circ\text{C}$ .  $\text{R}^7$  se puede modificar adicionalmente por medio de diferentes métodos sintéticos conocidos en la técnica, como se ilustra más abajo. En la etapa 10, el éster se hidroliza por medio de métodos de saponificación convencionales. El ácido se convierte a continuación en el hidroxamato deseado en la etapa 11 mediante procedimientos de acoplamiento convencionales incluyendo pero no limitados a  $\text{EDCI}$ ,  $\text{HOBt}$  o  $\text{PyBOP}$  y la hidroxilamina apropiada en disolvente orgánicos adecuados como  $\text{DMF}$ ,  $\text{THF}$  o cloruro de metileno.

El Esquema 2 ilustra un ejemplo en el que el sustituyente  $\text{R}^8$  está sobre la anilina antes del procedimiento de acoplamiento con el nitroéster. La descripción de la reacción es exactamente como la del Esquema 1 excepto que no se necesita incorporar  $\text{R}^8$  puesto que está presente en la anilina desde el principio.

En el Esquema 3, se ilustra la preparación de derivados de  $\text{N3}$  alquilaminobenzimidazol. En etapa 1, el alqueno terminal del hidroxamato de benzimidazol alquilado en  $\text{N3}$  es dihidroxilado utilizando un oxidante adecuado como  $\text{OsO}_4$  en un disolvente adecuado o  $\text{KMnO}_4$  o  $\text{I}_2$ ,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{AcOH}$ , agua. El diol se oxida adicionalmente a continuación en la etapa 2 con  $\text{NaIO}_4$  o  $\text{Pb(OAc)}_4$  en una mezcla bifásica adecuada para producir el aldehído. Alternativamente (etapa 3), el alqueno se puede convertir directamente en el aldehído mediante métodos convencionales incluyendo pero no limitados a ozono/ $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$  o  $\text{KMnO}_4$ . En la etapa 4, la amina se prepara mediante aminación reductiva utilizando métodos convencionales tales como  $\text{Na(CN)BH}_3$ ,  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ ,  $\text{NMe}_4\text{BH(OAc)}_3$  con o sin  $\text{AcOH}$  en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o  $\text{THF}$ . La aminación por reducción preferible es el tratamiento del aldehído con amina,  $\text{Me}_4\text{NBH(OAc)}_3$  y ácido acético en  $\text{MeCN}$  a temperatura ambiente.

El Esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde  $\text{W}$  es heterocíclico. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en la hidrazida agitando con hidrazina en un disolvente adecuado como  $\text{EtOH}$  a temperaturas de 50 a  $100^\circ\text{C}$ . El derivado heterocíclico deseado se prepara a continuación mediante ciclación con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol 21 la hidrazida se trata con un ortoformiato como ortoformiato de trietilo, y un catalizador ácido como  $\text{pTsOH}$  en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{EtOH}$  a temperaturas elevadas (50 -  $100^\circ\text{C}$ ). Para el hidroxioxadiazol 22 la hidrazida se puede ciclar con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonildiimidazol en un disolvente orgánico adecuado como tolueno a temperaturas que oscilan de 50 a  $120^\circ\text{C}$ . El mercaptooxadiazol 23 se puede preparar mediante reacción con disulfuro de carbono, y una base como  $\text{KOH}$  en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{EtOH}$  a temperaturas elevadas (50 -  $100^\circ\text{C}$ ). El aminooxadiazol 24 se puede elaborar mediante reacción con  $\text{BrCN}$  y una base como  $\text{NaHCO}_3$ , en un sistema disolvente bifásico adecuado como dioxano y agua a temperatura ambiente. Finalmente, el aminooxadiazol sustituido 25 se puede preparar haciendo reaccionar primero la hidrazida con un isotiocianato apropiado en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{DMF}$  o  $\text{THF}$  a temperaturas que oscilan de 25 a  $100^\circ\text{C}$ . El intermedio se puede aislar o se puede ciclar directamente mediante tratamiento de  $\text{EDCI}$  u otra carbodiimida en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{THF}$  o  $\text{DMF}$  a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente a  $80^\circ\text{C}$ .

En el Esquema 5, se ilustra la preparación de los derivados de cetobenzimidazol. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en el alcohol bencílico por medio de métodos reductivos convencionales, preferiblemente  $\text{LAH}$  en  $\text{THF}$  a  $0^\circ\text{C}$  o  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{EtOH:THf}$  a temperatura ambiente. La oxidación al aldehído se puede completar en la etapa 2 utilizando  $\text{MnO}_2$  en acetona: $\text{THF}$  a  $50^\circ\text{C}$ . En la etapa 3, se pueden añadir reactivos organometálicos, tales como reactivos de organolitio y reactivos de Grignard, al aldehído en  $\text{THF}$  a baja temperatura (p. ej.,  $-78^\circ\text{C}$ ) para producir el alcohol bencílico sustituido. Los cetoderivados se pueden preparar en la etapa 4 mediante oxidación del alcohol bencílico en condiciones convencionales tales como oxidación de Swern o Dess-Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej., alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar mediante el siguiente procedimiento. MEK1 (2-393) activa constitutivamente etiquetada con 6-His en el extremo N, se expresa en *E. coli* y la proteína se purifica mediante métodos convencionales (Ahn et al., Science 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-fosfato desde  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP a ERK2 etiquetada con His en el extremo N, que es expresada en *E. coli* y se purifica por medio de métodos convencionales, en presencia de MEK1. El análisis se lleva a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100  $\mu$ L) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM,  $\beta$ -glicerolfosfato 5 mM, Na-ortovanadato 100  $\mu$ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM, y ERK2 1  $\mu$ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10  $\mu$ M (con 0,5  $\mu$ Ci de  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan sobre placas de filtro B de fibra de vidrio, y el ATP marcado en exceso se elimina mediante lavado utilizando un conchador Tomtec MACH III. Se dejó que las placas se secaran al aire antes de añadir 30  $\mu$ L/pocillo de Packard Microscint 20, y las placas se contaron utilizando un Packard TopCount. En este análisis, los compuestos de la invención mostraron una CI<sub>50</sub> de menos de 50 micromolar.

Los siguientes compuestos ilustran los compuestos de tal actividad.

| Núm. de Compuesto |
|-------------------|
| 8n                |
| 11b               |
| 11c               |
| 11p               |
| 18i               |
| 29c               |
| 29i               |
| 29s               |
| 29t               |
| 29bb              |
| 29III             |
| 29mmm             |

La administración de los compuestos de la presente invención (más adelante "el compuesto o los compuestos activos") se puede efectuar mediante cualquier método que posibilite la liberación de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen la administración por rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, y rectal.

La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto que esté siendo tratado, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescriba. Sin embargo, una dosificación eficaz se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de alrededor de 1 a alrededor de 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, ésta podría ascender a alrededor de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, aunque en otros casos se pueden emplear dosificaciones aún mayores sin ocasionar ningún efecto secundario nocivo, siempre que tales

dosificaciones más altas se dividan primeramente en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

El compuesto activo se puede aplicar como única terapia o pueden estar involucradas una o más de otras sustancias anti-tumorales, por ejemplo las seleccionadas a partir de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y anti-hormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifeno) o, por ejemplo anti-andrógenos tales como Casodex<sup>TM</sup> (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes de tratamiento individuales.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral en forma de comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica en forma de una pomada o crema o para administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes médicos o farmacéuticos, portadores, coadyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden estar tamponadas adecuadamente, si se desea.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con el fin de fabricar comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura cargadas. Las sustancias preferidas, por lo tanto, incluyen lactosa o galactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral su compuesto activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes suspensores, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

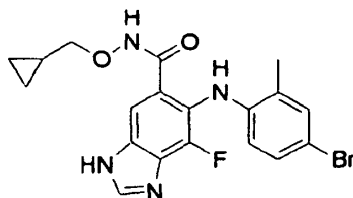
Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15<sup>a</sup> Edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionados más abajo ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos las moléculas con un solo centro quiral, a no ser que se especifique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a lo ser que se especifique lo contrario, existe en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos que no debe considerar que limitan en alcance de la invención a los procedimientos específicos descritos en la misma.

Las sustancias de partida y los diversos intermedios se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, preparar a partir de compuestos orgánicos asequibles comercialmente, o preparar utilizando métodos sintéticos bien conocidos.

Los ejemplos representantitos de los métodos para preparar los intermedios de la invención se muestran más abajo.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

**Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11a)**

**Etapa A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2**

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 litros se carga con 125 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se añade ácido nítrico humeante (8,4 ml, 199 mmoles) y la mezcla se agita suavemente. Se añade ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmoles) en porciones de 5 g a lo largo de 90 minutos. La solución de color amarillo parduzco oscuro se agita durante 60 min, momento en el cual se completa la reacción. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de una mezcla de hielo:agua y se extrae con éter dietílico (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 min momento después del cual se filtra para producir 29 g (92%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillento: EM APCI (-) *m/z* 220 (M-1) detectado.

**Etapa B: Ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3**

Se añade una solución de hidróxido de amonio (~30% en agua) (35 ml, 271 mmoles) a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2 (15 g, 67,8 mmoles) en 30 ml agua a 0°C agitando. Después de la finalización de la adición de hidróxido de amonio la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente agitando. Al cabo de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es casi 0. La mezcla de reacción se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 14 g (95%) del producto deseado puro: EM APCI (-) *m/z* 217 (M-1) detectado.

**Etapa C: Éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4**

Una solución 2 M de TMS diazometano en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmoles) se añade a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3 (2,00 g, 9,17 mmoles) en 25 ml de THF:MeOH 4:1 a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente. Al cabo de 0,5 h, el TMS diazometano en exceso se destruye mediante la adición cuidadosa de ácido acético. La reacción se concentra a continuación a presión reducida y se seca a vacío para producir 1,95 g (92%) del producto deseado puro: EM APCI (-) *m/z* 231 (M-1) detectado.

**Etapa D: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a**

El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (12,0 g, 51,7 mmoles) se suspende en xilenos (60 ml) y se añade *orto*-toluidina (55,2 ml, 517 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo agitando en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 36 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con una solución acuosa de HCl al 10%. Los lavados acuosos se extraen con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo sinterizado, se enjuaga con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litro) es casi pura mediante HPLC. La segunda (1 litro) y la tercera (1 litro) fracciones son solo parcialmente puras. La primera fracción se concentra a presión reducida y se tritura con éter dietílico para producir 11,2 g (68%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo brillante: EM APCI (-) *m/z* 318 (M-1) detectado.

**Etapa E: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a (1,57 g, 4,92 mmoles), ácido fórmico (25 ml, 26,5 mmoles) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20% (1,57 g, 2,95 mmoles) en 25 ml de EtOH se calientan agitando a 95°C. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,5 g de Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20% y 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calienta a 95°C agitando. Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite enjuagando con EtOH. El producto filtrado se concentra a presión reducida hasta que precipita el producto deseado. El producto deseado se recoge mediante filtración. El producto filtrado se concentra de nuevo hasta que precipita más producto deseado. El producto se recoge mediante

filtración. Se repite la concentración en EtOH, filtración del producto varias veces. Se recuperan 1,09 g (74%) del producto deseado puro: EM APCI (+)  $m/z$  300 (M+1) detectado; EM APCI (-)  $m/z$  298 (M-1) detectado.

**Etapas F: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 8a**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a (2,00 g, 6,68 mmoles) se suspende en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (60 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de NBS (1,20 g, 6,75 mmoles) en 1:1 THF/MeOH (5 ml) seguido de una solución en MeOH (5 ml) de TsOH·H<sub>2</sub>O (1,9 g, 10,0 mmoles). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se templada a 0°C y a continuación después de 1 h se templada a rt. Al cabo de 16 h, más se añade NBS (0,12 g, 0,67 mmoles) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 3 h. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> al 10%. Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción se diluye con agua y etilo acetato y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con etilo acetato. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con cloruro de metileno para producir 2,00 g (79%) del producto deseado puro: EM APCI (+)  $m/z$  380, 378 (M+1 patrón de Br) detectado.

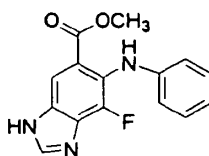
**Etapas G: Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10a**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 8a (63 mg, 0,167 mmoles) se suspende en MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH al 20% (400 µl). Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade gota a gota una solución 1 N de HCl hasta que el pH es de 2 a 3. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir 58 mg (95%) de producto deseado: EM APCI (+)  $m/z$  366, 364 (M+1 patrón de Br) detectado; EM APCI (-)  $m/z$  364, 362 (M-1 patrón de Br) detectado.

**Etapas H: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 11a**

El ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10a (48 mg, 0,132 mmoles) se disuelve en THF:cloruro de metileno 1:1 (1 ml) y se añade base de Hunig (0,23 µl, 1,32 mmoles) seguido de PyBOP (82 mg, 0,158 mmoles). Al cabo de unos pocos minutos, se añade hidrocloreto de ciclopropil metil hidroxilamina (20 mg, 0,158 mmoles) (documento WO 0042022). Después de completar la reacción, la mezcla se reparte entre cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. Después de la purificación mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 20:1), se aíslan 25 mg (45%) del producto deseado puro: EM ESI (+)  $m/z$  435, 433 (M+1 patrón de Br) detectado; EM ESI (-)  $m/z$  433, 431 (M-1 patrón de Br) detectado; RMN H<sub>1</sub> (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,13 (m, 2H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)-134,05 (s).

**Ejemplo 2**



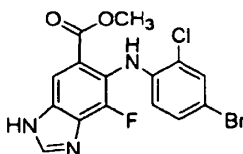
**Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico (27a)**

**Etapas A: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 26a**

El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (23,48 g, 101,1 mmoles), el producto del Ejemplo 1, Etapa C, se suspende en xilenos (125 mL) y se añade anilina (92 mL, 1011 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 125°C durante 16 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitan de la solución. Los sólidos se recogen mediante filtración y se lavan con xilenos y a continuación éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmoles) de un sólido de color amarillo que es el producto deseado puro. El producto filtrado se concentra a presión reducida, se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se descarga a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran a presión reducida para producir un sólido de color pardo que se tritura con éter dietílico para producir 5,47 g (17,91 mmoles) de un sólido de color amarillo que es el producto deseado puro. El rendimiento de producto combinado es de 27,69 g (90%). EM APCI (-)  $m/z$  304 (M-1) detectado.

**Etapla B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 27a**

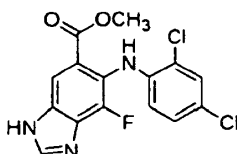
El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (16,70 g, 54,71 mmoles), ácido fórmico (250 mL, 6,63 mol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 20% (9,00 g, 16,91 mmoles) en etanol (250 mL) se agitan a 40°C durante dos horas en  $\text{N}_2$  y a continuación a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite enjuagando con acetato de etilo. El producto filtrado se concentra a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. El sólido se tritura con éter dietílico para producir 13,47 g (86%) del producto deseado en forma de un sólido de color tostado. EM APCI (+)  $m/z$  286 (M+1) detectado; EM APCI (-)  $m/z$  284 (M-1) detectado.

**Ejemplo 3****Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8b)****Etapla A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 28a**

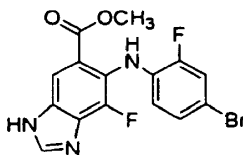
El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **27a** (4,99 g, 17,51 mmoles) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añade *N*-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmoles) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en  $\text{N}_2$ . Al cabo de 30 min, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio. La mezcla de reacción se vierte a continuación en un embudo separador, se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera y a continuación se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran a presión reducida para producir 6,38 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color tostado. EM ESI (+)  $m/z$  364, 366 (M+ patrón de Br) detectado.

**Etapla B: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **28a** (6,38 g, 17,51 mmoles) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se añade *N*-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmoles) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en  $\text{N}_2$  hasta que se completa la reacción (5-6 días). La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio para producir a suspensión. Los sólidos resultantes se recogen mediante filtración, se lavan con agua y éter dietílico y se secan a presión reducida para producir 6,07 g (87%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color beige. EM ESI (+)  $m/z$  398, 400 (M+ patrón de Br) detectado.

**Ejemplo 4****Éster metílico de ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8c)**

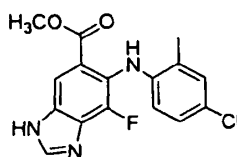
El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **27a** (1,00 g, 3,51 mmoles) se suspende en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 mL) y se enfría a -78°C en  $\text{N}_2$ . Se añade  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3,00 g, 10,50 mmoles) seguido de *N*-clorosuccinimida (0,95 g, 7,08 mmoles). Al cabo de 10 minutos, la mezcla de reacción se templ a 0°C para producir a solución y a continuación 30 min después se templ a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, se completa la reacción. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con cloruro de metileno para producir un sólido de color blanco que se recoge mediante filtración para producir 1,05 g (85%) del producto puro deseado. EM ESI (+)  $m/z$  355, 357 (M+ patrón de Cl) detectado.

**Ejemplo 5****Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8d)****5 Etapa A: Éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b**

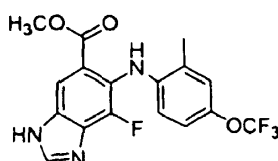
El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (1,50 g, 6,46 mmoles) se suspende en xilenos (7,5 mL) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 mL, 64,6 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 140°C en N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 6 días, se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tapón de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1L) para producir un producto filtrado de color naranja. El producto filtrado se concentra hasta sequedad y a continuación se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color amarillo brillante. La trituración se repite. El sólido de color amarillo se recoge para producir 1,08 g (52%) del producto puro deseado. EM APCI (-) *m/z* 322 (M-1) detectado.

**15 Etapa B: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8d**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico **5b** es convertido mediante los procedimientos de reducción/ciclación ya descritos para producir el producto deseado. EM ESI (+) *m/z* 382, 384 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Ejemplo 6****25 Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8e)**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** es convertido mediante el procedimiento ya descrito para la bromación, excepto que se utiliza *N*-clorosuccinimida en lugar de *N*-bromosuccinimida, para producir el producto deseado. EM ESI (+) *m/z* 334, 336 (M<sup>+</sup>, patrón de Cl) detectado.

**Ejemplo 7****35 Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8f)****Etapa A. Éster metílico de ácido 12a 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico**

Éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (0,50 g, 2,15 mmoles) se suspende en xilenos (3 mL) y se añade 2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 5,23 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 140°C en N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla de sustancia de partida y producto. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se añaden éter dietílico y HCl acuoso al 10% y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con tres porciones de éter dietílico. Las capas de éter dietílico combinadas se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se descarga a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentra a presión reducida para producir un sólido de color amarillo brillante. El sólido se lava con éter dietílico y el producto filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica adicionalmente mediante FCC (eluyendo con 100% cloruro de metileno) para producir 0,39 g (45%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo. EM APCI (-) *m/z* 402 (M-1) detectado.

**Etapla B. Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8f**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico **12a** es convertido mediante el procedimiento de reducción/ciclación ya descrito para producir el producto deseado. EM APCI (+)  $m/z$  384 (M+1) detectado; EM APCI (-)  $m/z$  382 (M-1) detectado.

**Ejemplo 8****Preparación de Hidroxilaminas**

Las hidroxilaminas útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden preparar como sigue

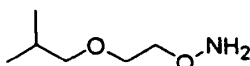
**(i) O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina****Etapla A: 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoisoindol-1,3-diona**

Se añade DEAD (10 mL, 63 mmoles) a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 mL, 63 mmoles),  $\text{PPh}_3$  (17 g, 63 mmoles), y N-hidroxiftalimida (10 g, 62 mmoles) en THF (170 mL). La solución de color naranja resultante se agita 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y los sólidos se filtran lavando con  $\text{CHCl}_3$ . El producto filtrado se concentra de nuevo, y los sólidos se filtran lavando con  $\text{CHCl}_3$ . Este procedimiento se repite hasta que no se forma precipitado. Los sólidos finales de color amarillento se recristalizan en EtOH para producir el producto deseado (7,7 g, 55 %).

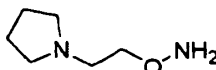
**Etapla B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina**

A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoisoindol-1,3-diona (7,7 g, 35 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) a temperatura ambiente se le añade metilhidrazina (2,0 mL, 36 mmoles). La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se separan mediante filtración. El disolvente se separa cuidadosamente mediante destilación a presión reducida, a continuación el producto concentrado se destila a vacío (20 mmHg, 57-58°C) para proporcionar el producto deseado (2,2 g, 68%).

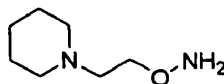
(ii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se ha descrito anteriormente utilizando los alcoholes apropiados. Los intermedios de isoisoindol-1,3-diona se purifican mediante cromatografía instantánea.



La O-(2-isobutoxi-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



La O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



La O-(2-piperidin-1-il-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación Kugelrohr (temperatura de la cámara 140°C, 1 mmHg).



La O-(2-metilsulfanil-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación a vacío (76-78°C, 20 mmHg).

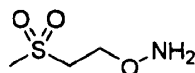


La O-(2-fenilsulfanil-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.

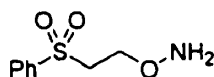


La O-(3-metilsulfanil-propil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.

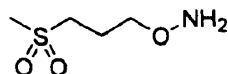
(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir de la isoisoindol-1,3-diona apropiada mediante oxidación utilizando Oxone (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287), y a continuación desprotección como se ha descrito anteriormente.



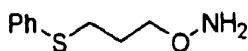
La O-(2-metanosulfonyl-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



La O-(2-bencenosulfonyl-etil)-hidroxilamina se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

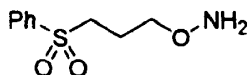


La O-(3-metanosulfonyl-propil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



La O-(3-fenilsulfanyl-propil)-hidroxilamina se prepara a partir de PhSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br y N-hidroxifalimida mediante el procedimiento de patente del documento WO 0018790 y a continuación se desprotege mediante el procedimiento descrito anteriormente y se utiliza directamente sin purificación.

(iv)



La O-(3-bencenosulfonyl-propil)-hidroxilamina se prepara a partir de la isoisoindol-1,3-diona anterior a través de su oxidación con Oxone seguido de desprotección como se ha descrito anteriormente y se purifica mediante cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% a MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### (v) Dihidrocloreto de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina

##### **Etapa A: Hidrobromuro O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina**

La 2-(2-bromo-etoxi)-isoisoindol-1,3-diona se prepara a partir de 1,2-dibromoetano y N-hidroxifalimida como se describe en el documento WO 0018790, y se somete a continuación al procedimiento de J. Org. Chem. 1963, 28, 1604 para producir el producto deseado.

##### **Etapa B: Éster terc-butílico de ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico**

A una solución de hidrobromuro de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmoles) y dicarbonato de di-t-butilo (110 mg, 0,49 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a temperatura ambiente se le añade Et<sub>3</sub>N (0,08 mL, 0,56 mmoles). La suspensión resultante se agita durante 16 h temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl ac. 1N y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía instantánea (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto deseado (81 mg, 75%).

##### **Etapa C: Éster terc-butílico de ácido (1-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico**

A una solución de éster terc-butílico de ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico (252 mg, 1,05 mmoles) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se le añade morfina (0,14 mL, 1,6 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 7h a 50°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto deseado (118 mg, 46%): EM APCI (+) m/z 247 detectado.

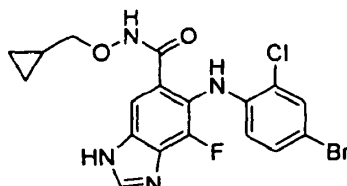
##### **Etapa D: Dihidrocloreto de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina**

A una solución de éster terc-butílico de ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico (118 mg, 0,48 mmoles) en MeOH (1 mL) se le añade solución 4 M en dioxano de HCl (2,4 mL, 9,60 mmoles) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de más HCl (2,4 mL) seguido de agitación durante 4 h, la mezcla de reacción se concentra a vacío para producir sólidos de color amarillo (82 mg, 78%).

(vi) Los intermedios de isoindol-1,3-diona de las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir del haluro de alquilo apropiado y N-hidroxiftalimida mediante el procedimiento descrito en J. Heterocyclic Chem. 2000, 37, 827-830. Las isoindol-1,3-dionas se desprotegen mediante el procedimiento descrito anteriormente: O-but-3-enil-hidroxilamina; O-(tetrahydro-furano-2-ilmetil)-hidroxilamina; O-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y O-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

(vii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describe en el documento WO 0206213: O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-metil-propan-2-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; y éster terciario de ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico.

## Ejemplo 9



### Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b)

#### Etapas A: Éster metílico de ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico 5b

El éster metílico de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (2,00 g, 8,62 mmoles) se suspende en xilenos (15 ml) y se añade 2-cloroanilina (9,06 ml, 86,15 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 140°C en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 6 días, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lava con agua, una solución al 10% de HCl y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura con éter dietílico, dos veces, para producir 0,35 g (12%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color parduzco.

#### Etapas B: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico 6a

El éster metílico de ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico **5b** (0,30 g, 0,88 mmoles) se suspende en AcOH (5 ml) y se añade polvo de cinc (0,29 g, 4,42 mmoles). Al cabo de 15 minutos, se completa la reacción. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. El producto filtrado se lava con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir 0,13 g (48%) del producto deseado puro en forma de una espuma de color pardo blanquecino.

#### Etapas C: Éster metílico de ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7b

El éster metílico de ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico **6a** (0,125 g, 0,404 mmoles) se suspende en EtOH (2 ml) y se añade acetato de formamida (63 mg, 0,605 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se enfría a rt y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir 0,109 g (85%) del producto deseado puro.

#### Etapas D: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b

El éster metílico de ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7b** (55 mg, 0,172 mmoles) se disuelve en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se enfría a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade TsOH H<sub>2</sub>O (49 mg, 0,258 mmoles) seguido de NBS (31 mg, 0,174 mmoles). Al cabo de 10 minutos, la mezcla de reacción se templata a 0°C y a continuación 2 horas después se templata a rt. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% y se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El producto bruto se tritura con cloruro de metileno para producir 58 mg (85%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color tostado.

#### Etapas E: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10b

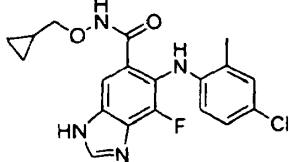
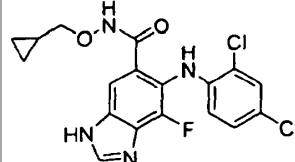
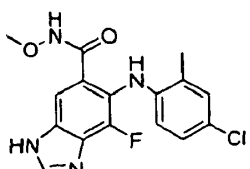
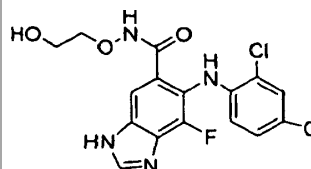
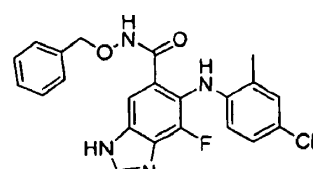
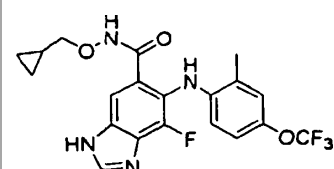
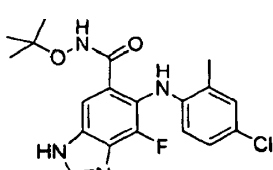
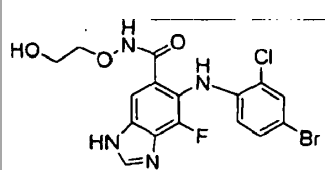
El éster metílico de ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (58 mg, 0,146 mmoles) se suspende en EtOH (2 ml) y 1 ml se añade NaOH 2 N. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, agua, y una solución al 10% de HCl. Las capas se separan y la capa orgánica se lava

con salmuera. La capa orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. La trituración con MeOH produce 22 mg (39%) del producto deseado puro.

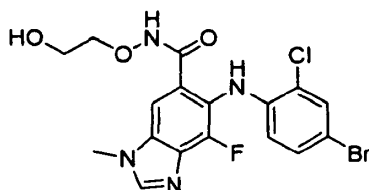
**Etapas F: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b)**

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10b** (22 mg, 0,057 mmoles) se disuelve en DMF (1 ml) y se añade HOBt (9 mg, 0,062 mmoles) seguido de trietilamina (18  $\mu\text{l}$ , 0,132 mmoles). Se añade Hidrocloruro de ciclopropilmetilhidroxilamina (8 mg, 0,062 mmoles) seguido de EDCI (14 mg, 0,074 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, salmuera,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentran a presión reducida para producir 23 mg (89%) del producto deseado puro EM APCI (+)  $m/z$  455, 453 ( $\text{M}^+$  patrón de Br) detectado, EM APCI (-)  $m/z$  453, 451 ( $\text{M}^-$  patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,69 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) -132,95 (s).

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo I y en este Ejemplo 9 utilizando el ácido carboxílico apropiado y la hidroxilamina apropiada:

|    |                                                                                     |    |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 8g |    | 8k |    |
| 8h |  | 8l |  |
| 8i |  | 8m |  |
| 8j |  | 8n |  |

**Ejemplo 10**



**(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29c)**

**Etapas A. Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a y éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico**

Una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (150 mg, 0,38 mmoles), yodometano (28 µL, 0,45 mmoles) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmoles) en dimetilformamida (1,5 mL) se agita a 75°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con carbonato de potasio acuoso saturado (2x), salmuera, y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La cromatografía en columna instantánea (cloruro de metileno/acetato de etilo 20:1) proporciona 56 mg (36%) de Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9a** más móvil en forma de un sólido de color blanco. RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -133,5 (s). EM APCI (+) *m/z* 412, 414 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado. También se aíslan 54 mg (35%) de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -139,9 (s). EM APCI (+) *m/z* 412, 414 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Etapas B. Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10c**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9a** (56 mg, 0,14 mmoles) se disuelve en THF/agua 2:1 (3 mL) y se añade NaOH (0,55 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,55 mmoles). Después de agitar durante dos horas la reacción se reduce a la cuarta parte de su volumen inicial vía evaporación rotativa y el resto se diluye hasta 50 mL con agua. La solución acuosa se acidula a pH 2 mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo 1:1 (3x), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) de ácido carboxílico puro en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 397, 398 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Etapas C: 2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29a)**

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10c** (2,00 g, 5,0 mmoles), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmoles), HOBT (0,88 g, 6,5 mmoles), trietilamina (1,61 mL, 2,3 mmoles) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (52 mL) y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x), saturado carbonato de potasio (2x), saturado amonio cloruro (2x), salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida hasta un sólido de color blanquecino. La trituración del sólido con éter dietílico proporciona 2,18 g (90%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 483, 485 (M<sup>+</sup> patrón de Br) detectado.

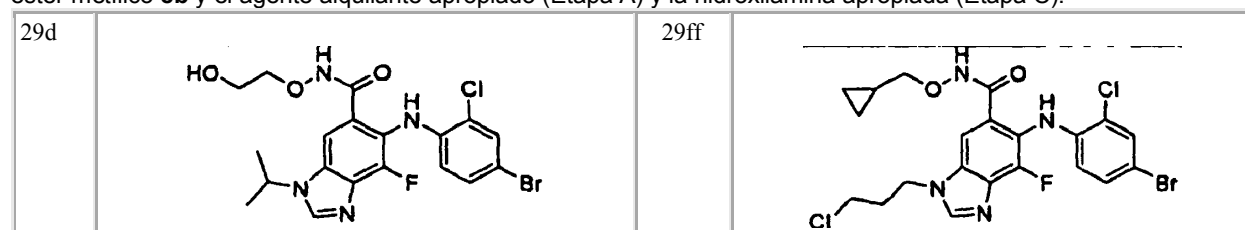
**Etapas D: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29c**

Se añade ácido clorhídrico (14 mL, solución acuosa 1,0 M, 14 mmoles) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29a** (2,18 g, 4,50 mmoles) en etanol (50 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad mediante evaporación rotativa y los sólidos se reparten entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 (3x), los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentran para proporcionar 2,11 g (100%) de (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 457, 459 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,26 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) -133,68 (s).

Los Ejemplos 11-56 son Ejemplos de referencia para fines ilustrativos.

**Ejemplo 11**

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8b** y el agente alquilante apropiado (Etapas A) y la hidroxilamina apropiada (Etapas C):

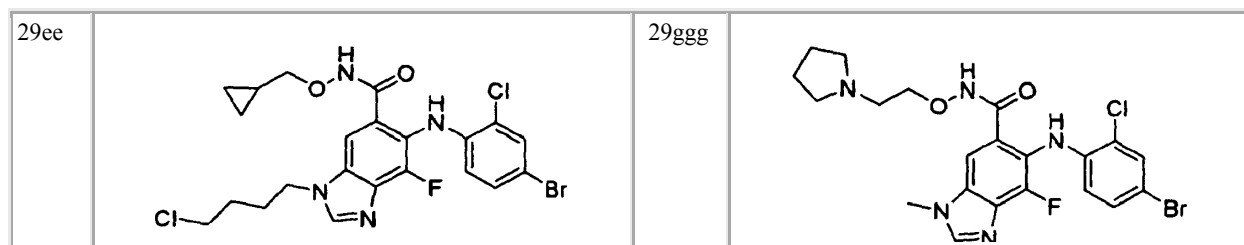
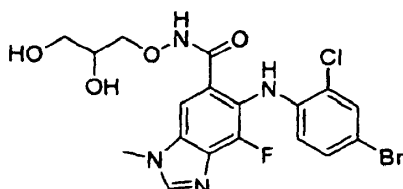


|     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 29e |  | 29gg |  |
| 29f |  | 29hh |  |
| 29g |  | 29ii |  |
| 29h |  | 29jj |  |
| 29i |  | 29kk |  |
| 29j |  | 29ll |  |
| 29k |  | 29mm |  |

|     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 29l |  | 29nn |  |
| 29m |  | 29oo |  |
| 29n |  | 29pp |  |
| 29o |  | 29qq |  |
| 29p |  | 29rr |  |
| 29q |  | 29ss |  |

|     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 29r |  | 29tt |  |
| 29s |  | 29uu |  |
| 29t |  | 29vv |  |
| 29u |  | 29ww |  |
| 29v |  | 29xx |  |
| 29w |  | 29yy |  |

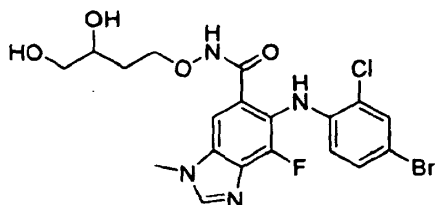
|      |  |       |  |
|------|--|-------|--|
| 29x  |  | 29zz  |  |
| 29y  |  | 29aaa |  |
| 29z  |  | 29bbb |  |
| 29aa |  | 29ccc |  |
| 29bb |  | 29ddd |  |
| 29cc |  | 29eee |  |
| 29dd |  | 29fff |  |

**Ejemplo 12**

5 **(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29hhh)**

A una solución de aliloxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29tt** (20 mg, 0,04 mmoles) en 0,50 mL de tetrahidrofurano/agua 4:1 se le añade OsO<sub>4</sub> (41 µL, solución 0,054 M en t-BuOH, 0,002 mmoles) seguido de NMO (7 mg, 0,06 mmoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante ocho horas momento después del cual el análisis mediante HPLC mostró la conversión completa en el producto. La solución se agita a continuación con NaHSO<sub>3</sub> saturado y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La mediante FCC (DCM -> DCM/MeOH 20:1) proporcionó 16 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 487, 489 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

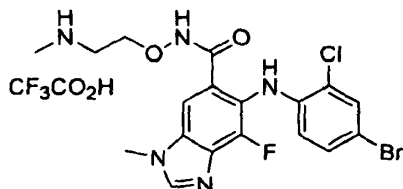
15

**Ejemplo 13**

20 **(3,4-Dihidroxi-butoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29iii)**

El but-3-eniloxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29uu** se somete al método de dihidroxilación descrito en el Ejemplo 12, EM APCI (+) *m/z* 501, 503 (M<sup>+</sup> patrón de Br) detectado.

25

**Ejemplo 14**

30

**Sal de TFA de (2-metilamino-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29jii)**

Preparada a partir de éster terc-butílico de ácido (2-[[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbonil]-aminoxil]-etil)-metil-carbámico **29ww** mediante desprotección con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. EM APCI (+) *m/z* 470, 472 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (s,

35

1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77,41 (s, 3F), -134,79 (s, 1F).

### Ejemplo 15

5

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8a** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 11c |  | 11e |  |
| 11d |  | 11f |  |

### 10 Ejemplo 16

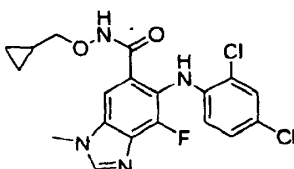
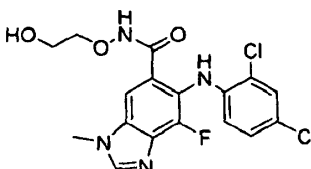
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8e** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 11g |  | 11j |  |
| 11h |  | 11k |  |
| 11i |  | 11l |  |

15

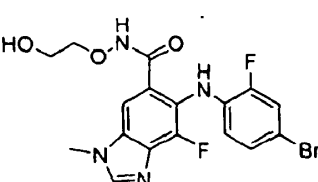
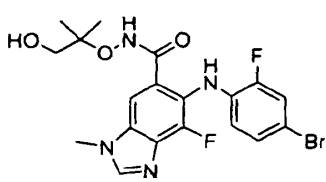
### Ejemplo 17

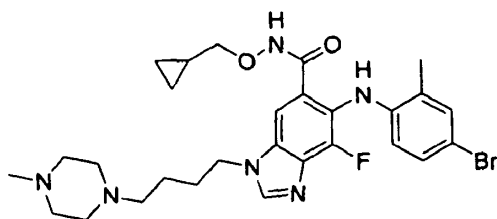
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8c** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

|     |                                                                                   |       |                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 11m |  | 29kkk |  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|

**Ejemplo 18**

5 Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8d** y el agente alquilante apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):

|       |                                                                                   |       |                                                                                    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 29III |  | 29mmm |  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|

**Ejemplo 19**

10 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11o)**

15 **Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9b**

20 El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (0,915 g, 2,419 mmoles) se suspende en DMF (18 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añaden bromopenteno (0,430 ml, 3,629 mmoles) y  $K_2CO_3$  (0,502 g, 3,629 mmoles) y la mezcla de reacción se temple a 80°C. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 ml de acetato de etilo:éter dietílico 1:1. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca ( $Na_2SO_4$ ) y se concentra a presión reducida. Los productos alquilados en N3 y N1 se separan mediante cromatografía en columna instantánea, eluyendo con cloruro de metileno:etilo acetato 20:1. La separación completa de los isómeros se obtiene realizando dos separaciones cromatográficas. El producto con mayor  $R_f$  es el producto N3 **9b**, mientras que el producto con menor  $R_f$  es el producto N1. La recuperación del producto N3 **9b** es de 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+)  $m/z$  448, 446 (M+1 patrón de Br) detectado. La recuperación del producto N 1 es de 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+)  $m/z$  448, 446 (M+1 patrón de Br) detectado.

30 **Etapa B: Ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10d**

35 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9b** se disuelve en THF:MeOH 1:1 (10 ml) y se añade una solución de NaOH 1 N (2,3 ml). Al cabo de 5h, los disolventes orgánicos se eliminan a presión reducida y el residuo se diluye con agua y 100 ml de THF:etilo acetato 1:1. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan ( $Na_2SO_4$ ) y se concentran a presión reducida para proporcionar 0,39 g (100%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo.

**Etapla C: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11f**

El ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10d** (0,390 g, 0,902 mmoles) se disuelve en THF:cloruro de metileno 1:1 (6 ml) y se añade base de Hunig (0,346 ml, 1,985 mmoles) seguido de PyBOP (0,563 g, 1,083 mmoles). Al cabo de 10 minutos, se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (0,134 g, 1,083 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,1 N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El residuo bruto de color amarillo se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo para producir 0,315 g (70%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: EM APCI (+) *m/z* 503, 501 (M+1 patrón de Br) detectado.

**Etapla D: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11m**

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11f** (0,307 g, 0,612 mmoles) se disuelve en THF:agua 4:1 (8 ml) y se añaden 1,134 ml (0,061 mmoles) de una solución 0,054 M de OsO<sub>4</sub> en *t*-BuOH seguido de NMO (0,093 g, 0,796 mmoles). Al cabo de 5h, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución al 10% NaHS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Al cabo de 10 min, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite enjuagando con acetato de etilo y cloruro de metileno. El producto filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,01 N, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 9:1 para producir 0,244 g (74%) del producto deseado puro.

**Etapla E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11n**

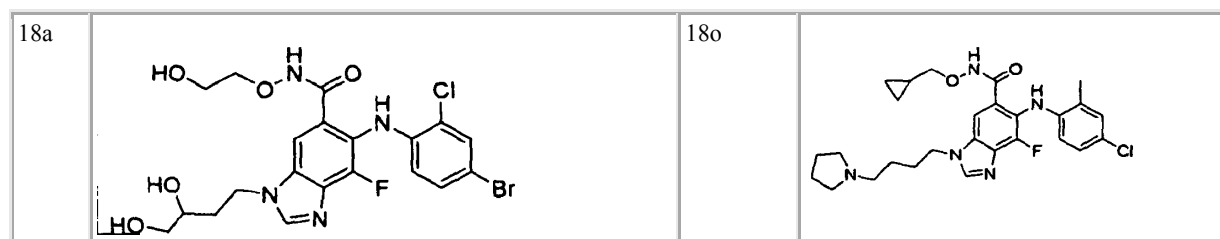
A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11m** (0,244 g, 0,456 mmoles), THF (5 ml) y tampón fosfato de pH 7 (3 ml) se le añade peryodato de sodio (0,195 g, 0,911 mmoles). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir un sólido de color naranja. La purificación mediante FCC eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 4:1 proporciona 0,189 g (82%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: EM APCI (+) *m/z* 505, 503 (M+1 patrón de Br) detectado; EM APCI (-) *m/z* 503, 501 (M-1 patrón de Br) detectado.

**Etapla F: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11o**

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11n** (15 mg, 0,030 mmoles) se disuelve en MeCN (500 µl) y se añade metilpiperazina (10 µl, 0,089 mmoles) seguido de AcOH (5 µl, 0,089 mmoles). Al cabo de 5 min, se añade triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (12 mg, 0,045 mmoles). Al cabo de 5 min, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir 12 mg (69%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color blanco. EM APCI (-) *m/z* 587, 585 (M-1 patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,1 (singlete ancho, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (quin, 2H), 1,55 (quin, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (qt, 2H), 0,22 (qt, 2H).

**Ejemplo 20**

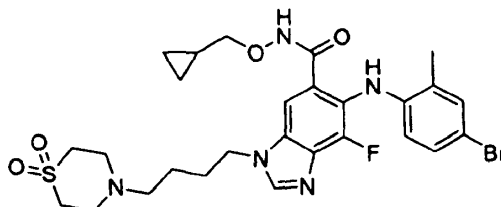
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 19 utilizando el benzimidazol sustituido con alquenilo apropiado y la amina apropiada en la aminación reductiva (etapa F):



|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 18b |  | 18p |  |
| 18c |  | 18q |  |
| 18d |  | 18r |  |
| 18e |  | 18s |  |
| 18f |  | 18t |  |
| 18g |  | 18u |  |

|     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 18h |  | 18v  |  |
| 18i |  | 18w  |  |
| 18j |  | 18x  |  |
| 18k |  | 18y  |  |
| 18l |  | 18z  |  |
| 18m |  | 18aa |  |
| 18n |  | 18bb |  |

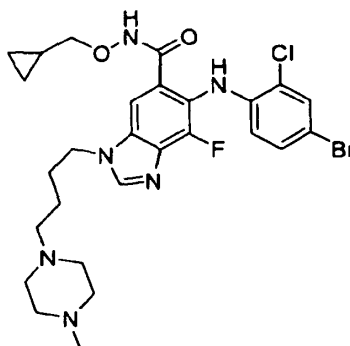
## Ejemplo 21



5 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-[4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il)-butil]-7 fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18cc)**

A una solución de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **181** (8 mg, 0,014 mmoles) en agua/acetona/MeOH 1:1:1 (1 mL) se le añade NMO (1,6 mg, 0,014 mmoles) y tetróxido de osmio (250 µL, solución 0,054 M en t-BuOH, 0,014 mmoles). Después de agitar durante 24 horas, la solución se diluye con tiosulfato de sodio saturado, se agita durante 10 minutos y se diluye con acetato de etilo. La solución se lava con salmuera (2x), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida hasta un sólido de color gris. FCC (diclorometano/metanol 10:1) proporciona 6 mg (71%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 622, 624 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

## Ejemplo 22



20 **Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18dd)**

Una solución de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butyl)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **18ee** (10 mg, 0,018 mmoles), yoduro de sodio (14 mg, 0,092 mmoles), y 1-metil-piperazina (10 µL, 0,092 mmoles) se agita a 85°C durante tres horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua, se lava dos veces con carbonato de potasio acuoso saturado, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida hasta un aceite de color amarillo. La cromatografía en columna instantánea (1:1 diclorometano/metanol seguido de metanol seguido de 20:1 metanol/trietilamina) proporciona un producto bruto (8 mg, 72%) en forma de una espuma de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 607, 609 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,22 (d, 2H).

## Ejemplo 23

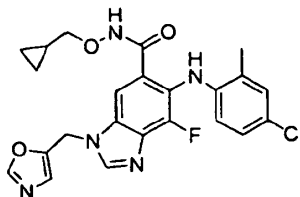
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 22, utilizando una amina apropiada y el cloruro de alquilo primario.

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 18ff |  | 18tt |  |
| 18gg |  | 18uu |  |
| 18hh |  | 18vv |  |
| 18ii |  | 18ww |  |
| 18jj |  | 18xx |  |
| 18kk |  | 18yy |  |

|      |  |       |  |
|------|--|-------|--|
| 18ll |  | 18zz  |  |
| 18mm |  | 18aaa |  |
| 18nn |  | 18bbb |  |
| 18oo |  | 18ccc |  |
| 18pp |  | 18ddd |  |
| 18qq |  | 18eee |  |
| 18rr |  | 18fff |  |

[illegible]

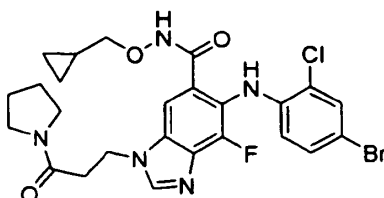
### Ejemplo 24



**Ciclopilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-oxazol-5-ilmetil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18ggg)**

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmoles) se disuelve en metanol (2 mL). Se añaden carbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmoles) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 horas en N<sub>2</sub>, a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se vierte en un embudo separador y se lava con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para producir 0,011 g (50%) del producto deseado. EM APCI (+) *m/z* 470, 472 (M<sup>+</sup>, patrón de Cl) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,51 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,11 (s ancho, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 134,54 (s).

### Ejemplo 25



**Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18hhh)**

**Etapas A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (0,50 g, 1,25 mmoles) se disuelve en DMF (8 ml) en N<sub>2</sub> y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 g, 1,88 mmoles) seguido de acrilato de t-butilo (1,84 ml, 12,54 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 90°C agitando. Al cabo de 4 h, la mezcla de reacción se enfría a rt y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con 19:1 cloruro de metileno:acetato de etilo produce 0,41 g (62%) del producto deseado.

**Etapa B: Sal de TFA de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-tert-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmoles) se disuelve en cloruro de metileno (0,5 ml) y se añade TFA (0,5 ml). Al cabo de 45 min, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad para producir 0.49 g (88%) del producto deseado:

LC/MS ESI (+)  $m/z$  472, 470 ( $M^+$  patrón de Br) detectado; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,89 (t, 2H).

**Etapla C: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico**

A una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmoles) en DMF (1,8 mL) se le añade HOBt- $H_2O$  (24 mg, 0,16 mmoles),  $Et_3N$  (0,043 mL, 0,31 mmoles), pirrolidina (0,011 mL, 0,13 mmoles), y EDCI (34 mg, 0,18 mmoles) a rt. La solución de color amarillo resultante se agita 16 h a rt. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua, se lava con  $NH_4Cl$  acuoso saturado, salmuera,  $NaHCO_3$  acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, y se concentra a vacío para producir una sustancia bruta que se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 3% en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar 45 mg (67%) del producto deseado: EM APCI (+)  $m/z$  523, 525 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado.

**Etapla D: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico**

A una solución de éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmoles) en THF/ $H_2O$  (1,5 mL/0,75 mL) se le añaden 0,20 mL (0,20 mmoles) de LiOH ac 1 N a rt. La solución resultante se agita 16 h. La mezcla de reacción se acidula con HCl ac. 1N (pH -2 a 3) y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, y se concentra a vacío para producir un producto bruto (42 mg) que se utiliza directamente sin purificación adicional.

**Etapla E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 18hhh**

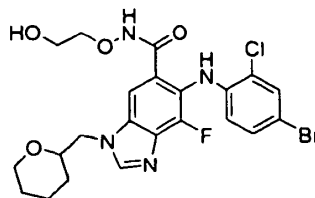
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico e hidrocloreto de O-ciclopropilmetil-hidroxilamina mediante el procedimiento de acoplamiento convencional descrito en la Etapa A: EM APCI (+)  $m/z$  578, 580 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); RMN  $^{19}F$  (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) -132,94 (s, 1F).

**Ejemplo 26**

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 25 utilizando el éster metílico **8b** y las aminas apropiadas:

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 18iii |  | 18kkk |  |
| 18jjj |  |       |  |

## Ejemplo 27



**(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11p)**

**Etapas A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11q**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (0,25 g, 0,63 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se añaden 2-bromometil-tetrahidro-pirano (0,34 g, 1,88 mmoles) y carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 12 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con agua y salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color amarillo pálido (regioisómero N3 mediante RMN) y un producto filtrado de color amarillo (mezcla de regioisómeros N1 y N3 mediante RMN). Los sólidos se recogen y se lavan con éter dietílico para producir 0,12 g (37%) del producto regioisomérico N3 deseado puro en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM ESI (+) *m/z* 496, 498 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Etapas B: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11r**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11q** se suspende en tetrahidrofurano/agua 4:1 (2,5 mL) y se añade LiOH acuoso 1 M (2,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción es homogénea y se completa la reacción. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, se diluye con agua y se añade gota a gota HCl acuoso 2 M hasta que el pH de la solución es 1-2, momento en el cual se convierte en una suspensión. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo/tetrahidrofurano y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 0,11 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color blanco. EM ESI (+) *m/z* 482, 484 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Etapas C: (2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11s**

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11r** (0,11 g, 0,23 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 mL). Se añaden HOBT (0,037 g, 0,27 mmoles) y trietilamina (0,094 mL, 0,68 mmoles). A continuación se añaden O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmoles) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> hasta que la HPLC muestra la finalización de la reacción (2-3 días). La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para producir 0,039 g (79%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 567, 569 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

**Etapas D: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11p**

El (2-viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11s** (0,039 g, 0,068 mmoles) se disuelve en etanol (2 mL) y se añade HCl acuoso 2 M (200 µL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y a continuación se neutraliza con NaOH acuoso 2 M (~200 µL) hasta que el pH 7 y se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y salmuera en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para producir 0,034 g (91%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 541, 543 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

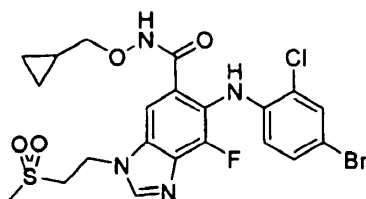
de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,40 (dd, A de patrón ABX, 1H), 4,28 (dd, B de patrón ABX, 1H), 3,92 (m, X de patrón ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -134,87 (s).

### Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares en el Ejemplo 27 utilizando el éster metílico y el agente alquilante apropiados (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada en la (Etapa C).

|     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 11t |  | 11x  |  |
| 11u |  | 11y  |  |
| 11v |  | 11z  |  |
| 11w |  | 11aa |  |

### Ejemplo 29



**Ciclopilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11bb)**

**Etapa A: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11cc**

Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (1,55 g, 3,89 mmoles) se disuelve en 15 ml de DMF en N<sub>2</sub>, se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,70 g, 5,06 mmoles) seguido de metilvinilsulfona (0,41 ml, 4,67 mmoles). Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con éter dietílico, repetida varias veces, produce 1,16 g (59%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: EM APCI (+) *m/z* 506, 504 (M<sup>+</sup> patrón de Br) y 400, 398 (M – metiletilsulfona patrón de Br).

**Etapla B: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11bb**

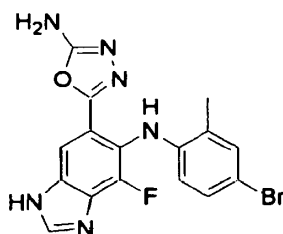
El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11cc** se somete a los métodos descritos previamente para producir ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico: EM APCI (+) *m/z* 561, 559 (M<sup>+</sup> patrón de Br) y EM APCI (-) *m/z* 559, 557 (M<sup>-</sup> patrón de Br) detectado, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,78 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); RMN F<sup>19</sup> (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132,66 (s).

**Ejemplo 30**

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar utilizando el éster metílico y el aceptor de Michael apropiado y los métodos descritos previamente.

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 11dd |  | 11jj |  |
| 11ee |  | 11kk |  |
| 11ff |  | 11ll |  |
| 11gg |  | 11mm |  |

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 11hh |  | 11nn |  |
| 11ii |  |      |  |

**Ejemplo 31**

5

**[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (24a)****EtapA: Hidrazida de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 20a**

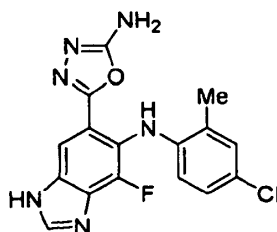
10 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (0,051 g, 0,135 mmoles) se suspende en EtOH (5 ml) y se añade hidrato de hidrazina (0,118 g, 2 023 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 97:3 para producir 0,041 g (81%) del producto deseado puro: LC/MS ESI (+) *m/z* 378, 380 (M+ patrón de Br) detectado.

15

**EtapA: [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina 24a**

20 La hidrazida de ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20a** (0,041 g, 0,109 mmoles) se suspende en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añaden 36 µl de una solución 3 M de bromuro de cianógeno en cloruro de metileno. A continuación se añade NaHCO<sub>3</sub> (9 mg, 0,109 mmoles) en agua (1,5 ml). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua y salmuera y se extrae con THF. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con acetato de etilo:MeOH 98:2 produce 24 mg (55%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 403, 405 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 2,34(s, 3H).

25

**Ejemplo 32**

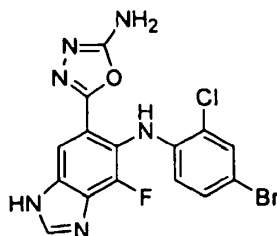
30

**[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina (24b)**

La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina **24b** se prepara como se describe en ejemplo 31 partiendo de 6-(4-cloro-2-metil-fenil-amino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico Éster

metílico de ácido **8e**. LC/MS ESI (+)  $m/z$  359, 361 (M+ patrón de Cl) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H) 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 6,48(s ancho, 1H), 2,37 (s, 3H).

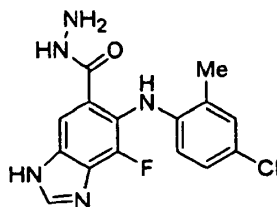
### 5 Ejemplo 33



### 10 [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina (24c)

La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina **24c** se prepara como se describe en ejemplo 31 partiendo de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico Éster metílico de ácido **8b**. EM APCI (+)  $m/z$  425, 423 (M+ patrón de Br) y EM APCI (-)  $m/z$  423, 421 (M-patrón de Br) detectado.

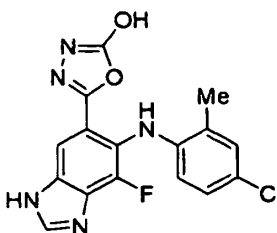
### 15 Ejemplo 34



### 20 Hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (20b)

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** se prepara como se describe en ejemplo 31, etapa A a partir de Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8e**. LC/MS ESI (+)  $m/z$  334, 336 (M+ patrón de Cl) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,09 (s ancho, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

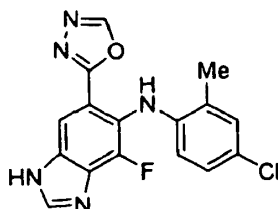
### 25 Ejemplo 35



### 30 5-[6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ol (22a)

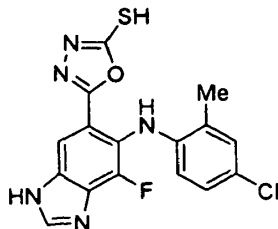
La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmoles) se suspende en PhMe (2 ml) y se añade una solución de fosgeno al 20% en PhMe (0,24 ml, 0,45 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo en  $\text{N}_2$  durante 1 h y a continuación se enfría a rt. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una mezcla 1:1 de THF y HCl 10% (20 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con THF (3x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida para producir 54 mg (99%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+)  $m/z$  360, 362 (M+ patrón de Cl) detectado, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,64 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).

## Ejemplo 36

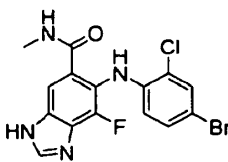
5 **(4-cloro-1-metilo fenil)-(4-fluoro-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina (21a)**

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,048 g, 0,144 mmoles) se suspende en 3 ml de EtOH absoluto y se añade HC(OEt)<sub>3</sub> (0,60 ml, 3,54 mmoles) seguido de pTsOH·H<sub>2</sub>O catalítico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en N<sub>2</sub>. Al cabo de 2h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo:MeOH 97:3) produce 36 mg (73%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS ESI (+) *m/z* 344, 346 (M<sup>+</sup> patrón de Cl) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,10 (s ancho, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 2,18 (s 3H).

## Ejemplo 37

20 **5-[6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-tiol (23a)**

La hidrazida de ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmoles) se suspende en 3 ml de EtOH absoluto y se enfría a 0°C en N<sub>2</sub>. Se añade CS<sub>2</sub> (26 mg, 0,346 mmoles) seguido de KOH en polvo (8 mg, 0,150 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Al cabo de 3,5 h, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de agua, seguido de la adición de acetato de etilo y HCl 1N. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 376, 378 (M<sup>+</sup> patrón de Cl) detectado, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

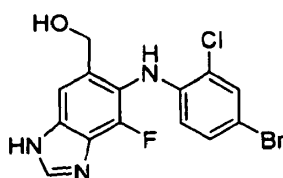
30 **Ejemplo 38****Metilamiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (110o)**

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10c** (0,029 g, 0,076 mmoles) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,1mL). Se añaden consecutivamente HOBt (0,016 g, 0,10 mmoles), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmoles), metilamina (0,059 mL, 0,12 mmoles, solución 2 M en tetrahidrofurano), y EDCI (0,019 g, 0,10 mmoles) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 19:1) para producir 0,013 g (42%) del producto puro deseado. EM APCI (+) *m/z* 397, 399 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s ancho, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2,75 (s y s, 3H total, rotámeros de amida). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132,69 (s).

**Ejemplo 39**

5 Los siguientes compuestos se preparan utilizando métodos similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 38 utilizando el ácido carboxílico apropiado y amina. En aquellos casos que contienen dos funcionalidades amina, se utiliza la amina monoprotectida con Boc en la reacción de acoplamiento y después se elimina el grupo Boc en una etapa final en condiciones de desprotección con TFA convencionales.

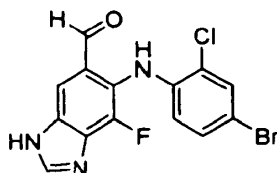
|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 11pp |  | 11uu |  |
| 11qq |  | 11vv |  |
| 11rr |  | 11ww |  |
| 11ss |  | 11xx |  |
| 11tt |  |      |  |

**Ejemplo 40****[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol (10e)**

15 El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (1,06 g, 2,65 mmoles) se suspende en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfría a -78°C. Se añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (8,03 mL, 8,03 mmoles, solución 1M en tetrahidrofurano) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, la mezcla de reacción se temple a 0°C y se convierte en una solución homogénea. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y a continuación se enfría de nuevo a -78°C. La mezcla de

reacción se sofoca con MeOH, se diluye con sal de Rochelle, se temple a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte a continuación en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo, y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 0,98 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM ESI (+) *m/z* 370, 372 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

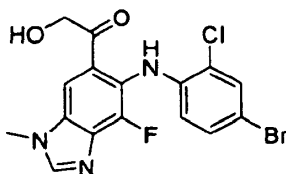
#### Ejemplo 41



#### 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído (10f)

El [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol **10e** (0,96 g, 2,58 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 mL), y se añade MnO<sub>2</sub> (2,24 g, 25,8 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 10 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y eluyendo con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 L). El producto filtrado se concentra a presión reducida hasta un pequeño volumen y a continuación se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para eliminar pequeñas cantidades de MnO<sub>2</sub> que pasan a través del gel de sílice. El producto filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna instantánea (eluyendo con 20:1 cloruro de metileno: metanol) para producir 0,81 g (85%) del producto puro deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante. EM ESI (+) *m/z* 368, 370 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

#### Ejemplo 42



#### 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10g)

##### EtapA A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i

A una solución de tributil-metoximetoximetil-estannano (864 mg, 2,37 mmoles, preparado mediante el procedimiento referido en J. Org. Chem. 1988, 53, 4131) en THF (8 mL) a -78°C se le añade n-BuLi (0,94 mL, 2,35 mmoles, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (59 mg, 0,15 mmoles) en THF (2 mL) a 78°C. Después de agitar durante 40 min a -78°C, la reacción se sofoca con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado a -78°C, se temple a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el producto deseado (45 mg, 64%): EM APCI (+) *m/z* 458, 460 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

##### EtapA B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j

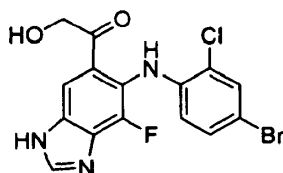
Una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i** (44 mg, 0,096 mmoles) y peryodinaino de Dess-Martin (49 mg, 0,12 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mL) se agita durante 1,5 h a rt. La mezcla de reacción se diluye con éter (3 mL). Se añade NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 mL) que contiene pentahidrato de tiosulfato de sodio (74 mg). La mezcla resultante se agita durante 10 min y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra a vacío para producir una sustancia bruta que se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 1,5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 71%): EM APCI (+) *m/z* 456, 458 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

##### EtapA C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10g

Una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10j** (15 mg, 0,033 mmoles), HCl acuoso al 10% (0,3 mL), metanol (0,01 mL), y agua (0,05 mL) se agita durante 3 días a rt. La mezcla de reacción se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se

lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (1,5% MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar el producto deseado (7,3 mg, 54%): EM APCI (+)  $m/z$  412, 414 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, acetona- $d_6$ ) -132,45 (s, 1F).

### Ejemplo 43



### 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxietanona (10k)

#### **Etapas A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l**

El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** se trata con tributil-metoximetoximetil-estannano de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa A para producir compuesto **10l**, EM APCI (+)  $m/z$  444, 446 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

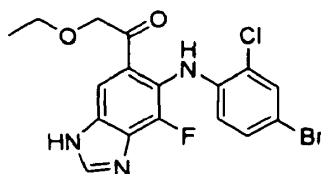
#### **Etapas B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m**

A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 mL, 0,22 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añade DMSO (0,016 mL, 0,22 mmoles). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxietanol **10l** (25 mg, 0,056 mmoles) en cloruro de metileno (1 mL). La solución resultante se agita durante 30 min a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añade TEA (0,1 mL, 0,71 mmoles). La mezcla de reacción se temple lentamente a temperatura ambiente, se agita durante 5 min a temperatura ambiente, y se diluye con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se separa, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra para producir el producto bruto que se utiliza directamente sin purificación adicional.

#### **Etapas C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10k**

La 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10m** se desprotege de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa C para producir compuesto **10k**. EM APCI (+)  $m/z$  398, 400 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 2H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -133,96 (s, 1F).

### Ejemplo 44



### 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxietanona (10n)

#### **Etapas A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol 10o**

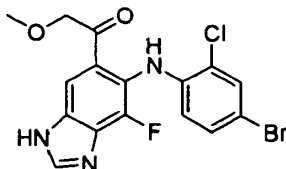
A una solución de litiometil etil éter en THF (6 mL) (preparada a partir de 4,4'-di-terc-butilbifenilo (585 mg, 2,20 mmoles), Li (18 mg, 2,59 mmoles), y  $\text{EtOCH}_2\text{Cl}$  (0,20 mL, 2,05 mmoles) mediante el procedimiento referido en Tetrahedron 1996, 52, 1643) se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (29 mg, 0,080 mmoles) en THF (1 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agita durante 1 h y a continuación se sofoca con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado a  $-78^\circ\text{C}$ , se temple a temperatura ambiente, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100% a MeOH de 3% a 5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir el producto deseado (15 mg, 44%): EM APCI (+)  $m/z$  428, 430 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

#### **Etapas B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona 10n**

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol **10o** de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado que contiene pentahidrato de tiosulfato de sodio. EM APCI (+)

$m/z$  426, 428 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 1,19 (t, 3H); RMN  $F^{19}$  (376 MHz,  $CD_3OD$ ) -133,96 (s).

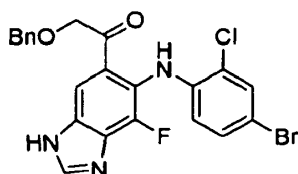
#### Ejemplo 45



#### 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoxietanona (10p)

La 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoxi-etanona **10p** se prepara a partir de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** y litiometil metil éter mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 44, EM APCI (+)  $m/z$  412, 414 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado.

#### Ejemplo 46



#### 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanona (10q)

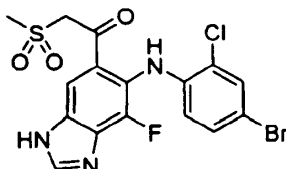
##### Etapas A: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanol 10r

A una solución de benciloximetilitio en THF (2 mL, preparada a partir de  $n-Bu_3SnCH_2OBn$  (505 mg, 1,23 mmoles) y  $n-BuLi$  (0,49 mL, 1,22 mmoles, 2,5 M solución en hexano) mediante el procedimiento referido en J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1481) se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (51 mg, 0,14 mmoles) en THF (3 mL) a  $-78^\circ C$ . La solución resultante se agita durante 1 h a  $-78^\circ C$ . La reacción se sofoca con  $NH_4Cl$  acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea ( $CH_2Cl_2$  100% a MeOH al 3% en  $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 68%): EM APCI (+)  $m/z$  490, 492 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado.

##### Etapas B: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanona 10q

El compuesto del título se prepara a partir de 2-benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etanol **10r** mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con  $NaHCO_3$  acuoso saturado que contiene pentahidrato de tiosulfato de sodio: EM APCI (+)  $m/z$  488, 490 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); RMN  $F^{19}$  (376 MHz,  $CD_3OD$ ) -134,52 (s).

#### Ejemplo 47



#### 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanona (10s)

##### Etapas A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol 10t

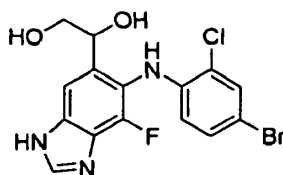
A una solución de metilsulfona (65 mg, 0,68 mmoles) en THF (1,5 mL) se le añade una solución de  $n-BuLi$  (0,27 mL, 0,68 mmoles, solución 2,5 M en hexano) a  $-78^\circ C$ . Después de agitar durante 5 min, se añade HMPA (0,1 mL). Después de agitar durante 10 min adicionales, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (26 mg, 0,069 mmoles) en THF (1 mL). La solución resultante se agita durante 1,5 h a  $-78^\circ C$ . La reacción se sofoca con  $NH_4Cl$  acuoso saturado, se temple a temperatura ambiente, y se diluye con

EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH al 3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir el producto deseado bruto (31 mg, 96%) que se utiliza directamente sin purificación adicional: EM APCI (+)  $m/z$  462, 464 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

**5 Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanona 10s**

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol **10t** mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado que contiene pentahidrato de tiosulfato de sodio: EM APCI (+)  $m/z$  460, 462 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,15 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, acetona- $d_6$ ) -132,97 (s).

**Ejemplo 48**



**1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etano-1,2-diol (10u)**

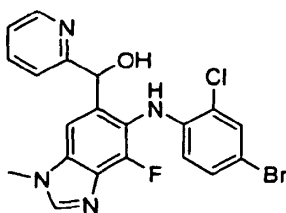
**Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol 10v**

A una solución del reactivo de Grignard preparado a partir de Mg y clorometildimetilisopropoxisilano (Org. Synth. 1992, 69, 96) [4,4 mL, 3,26 mmoles, solución 0,74 M (basada en una pureza de 90%)] en THF, se le añade una solución de 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (200 mg, 0,54 mmoles) en THF (1 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 1 h a  $-78^\circ\text{C}$ , la reacción se sofoca con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío para proporcionar el producto deseado bruto que se utiliza directamente sin purificación adicional.

**Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-etano-1,2-diol 10u**

Al 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol **10v** bruto en MeOH-THF (5 mL-5 mL) se le añade  $\text{KHCO}_3$  (54 mg, 0,54 mmoles), y KF (74 mg, 1,27 mmoles), y  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30% (0,20 mL) a rt. Después de agitar durante 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH de 8% a 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir el producto deseado (74 mg, 34%): EM APCI (+)  $m/z$  400, 402 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 3,64 (m, 2H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -136,87 (s).

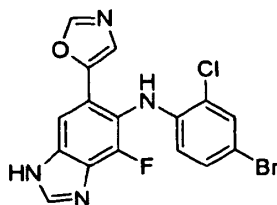
**Ejemplo 49**



**[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-piridin-2-il-metanol (10w)**

A una solución de 2-bromopiridina (0,10 mL, 1,04 mmoles) en THF (3 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añade n-BuLi (0,39 mL, 0,98 mmoles, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 10 min a  $-78^\circ\text{C}$ , se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (25 mg, 0,064 mmoles) en THF (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agita durante 1,5 h a  $-78^\circ\text{C}$ , se sofoca con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica mediante cromatografía instantánea (MeOH en 2,5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar el producto deseado (18 mg, 62%): EM APCI (+)  $m/z$  461, 463 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,11 (dd, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -135,79 (s).

## Ejemplo 50

**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina (10x)****Etapla A: [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-il]-metanol 10y**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11cc** (0,300 g, 0,594 mmoles) se suspende en una mezcla de EtOH (6 ml) y THF (4 ml) en N<sub>2</sub>. Se añade NaBH<sub>4</sub> (0,112 g, 2,97 mmoles). Después de agitar durante aproximadamente 4 días, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de AcOH hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 7. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x), salmuera, y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La capa orgánica se concentra a presión reducida hasta que se forma un precipitado de color blanco que se recoge mediante filtración para producir 0,225 g (79%) producto deseado puro: LC/MS ESI (+) *m/z* 478, 476 (M+ patrón de Br) detectado.

**Etapla B: 6-(4-Bromo-1-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(1-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído 10z**

El [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-il]-metanol **10y** (0,050, 0,105 mmoles) se disuelve en THF:acetona 1:1 (2 ml) en N<sub>2</sub> y se añade MnO<sub>2</sub> (0,046 g, 0,524 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación a 55°C durante 5 h. Se añade MnO<sub>2</sub> adicional (0,046 g, 0,524 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en cloruro de metileno:MeOH 10:1. La solución se filtra a través de un tapón de sílice eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 10:1. El producto filtrado resultante se concentra a presión reducida para producir 41 mg (82%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo brillante.

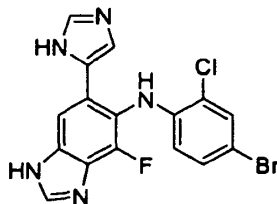
**Etapla C: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina 10x**

El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,025 g, 0,053 mmoles) se suspende en MeOH (2 ml) y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,01 g, 0,105 mmoles) seguido de isocianuro de tosilmetilo (0,011 g, 0,058 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en N<sub>2</sub> durante 16 h. Después de enfriar, se añade isocianuro de tosilmetilo adicional (0,011 g, 0,058 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 20:1 produce 4 mg (18%) de producto deseado **10x** y 1 mg (4%) de (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il]-amina.

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il)-amina **10x**. LC/MS ESI (+) *m/z* 409, 407 (M+ patrón de Br) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H).

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzimidazol-5-il]-amina. LC/MS ESI (+) *m/z* 515, 513 (M+ patrón de Br) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2H).

## Ejemplo 51

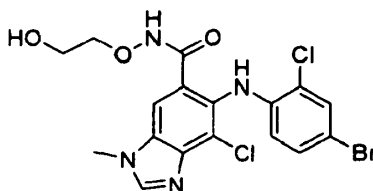
**(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-benzimidazol-5-il]-amina (10aa)**

**Etapa A: {4-Bromo-2-cloro-fenil}-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzimidazol-5-il}-amina 10bb**

6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,050 g, 0,107 mmoles) se suspende en EtOH (0,5 ml) en N<sub>2</sub> y se añade isocianuro de tosilmétilo (0,020 g, 0,105 mmoles) seguido de NaCN catalítico (~1 mg). Al cabo de 2 h, se añaden 2 ml de THF para ayudar a la solubilidad. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se añade un segundo equivalente de isocianuro de tosilmétilo (0,020 g, 0,105 mmoles). Al cabo de 8 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se utiliza tal cual en la siguiente reacción: LC/MS ESI (+) *m/z* 671, 669 (M+ patrón de Br) detectado.

**Etapa B: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-benzimidazol-5-il]-amina 10aa**

La (4-bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzimidazol-5-il}-amina **10bb** (0,072 g, 0,107 mmoles) se trata con 2,4 ml de una solución 2,0 M de NH<sub>3</sub> en MeOH en un tubo a presión sellado. La mezcla de reacción se calienta a continuación a 90°C agitando durante 20 h y se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz de fondo redondo y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea, dos veces, eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 10:1, seguido de trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y a continuación éter dietílico produce 3 mg (7%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 408, 406 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H).

**Ejemplo 52**

**(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10cc)**

**Etapa A: Ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a**

Se añade 3-cloro-2,4-difluoro-benzoico **1a** (3,00 g, 15,6 mmoles) a una solución agitada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (16 mL) y ácido nítrico humeante (0,85 mL, 20,3 mmoles). Al cabo de 3 horas se forma un precipitado. La suspensión de color amarillo se vierte en agua helada (100 mL). La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 3,50 g (95%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Etapa B: Ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 3a**

Una solución de hidróxido de amonio (6,88 g, -30% en agua, 58,9 mmoles) se añade a una solución de ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico **2a** (3,5 g, 14,7 mmoles) en agua (16 mL) a 0°C agitando. Después de la finalización de la adición del hidróxido de amonio la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es casi cero. El sólido se recoge mediante filtración y se lava con agua y éter dietílico. Los sólidos se transfieren a un matraz de fondo redondo en forma de una solución en MeOH y EtOAc y se concentran a presión reducida para producir 2,96 g de un sólido de color amarillo. El producto filtrado se reparte entre éter dietílico y agua y la capa orgánica se lava con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 0,65 g de producto. Se recuperan un total de 3,61 g (104%) del producto deseado puro, que se hace seguir adelante sin purificación adicional.

**Etapa C: Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 4a**

A una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **3a** (3,61 g, 15,4 mmoles) en THF (30 mL) y MeOH (10 mL), se añade TMS diazometano (9,23 mL, solución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmoles). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentra a través de evaporación rotativa con ácido acético en la trampa. El sólido oleoso recuperado se tritura con éter dietílico para proporcionar 1,51 g de un sólido de color amarillo. El producto filtrado se concentra y se tritura con éter dietílico para producir 0,69 g adicionales de un sólido de color amarillo. Se recuperan un total de 2,20 g (57%) del producto deseado puro.

**Etapla D: Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 5c**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **4a** (2,20 g, 8,84 mmoles) se suspende en MeOH (9,4 mL) y se añade anilina (3,22 mL, 35,4 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a reflujo agitando en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 19 horas, se completa la reacción. Se añade agua destilada (3,22 mL) a la mezcla de reacción y el reflujo continúa durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lava con agua destilada/MeOH 3:10 (total 65 mL) y a continuación con MeOH. El sólido se disuelve con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentra a presión reducida para producir 2,40 g (84%) del producto deseado puro. EM APCI (-) *m/z* 320,3 (M-1) detectado.

**Etapla E: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico 6b**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **5c** (0,50 g, 1,55 mmoles) se disuelve en EtOH/MeOH 2:1 (15,5 mL). Se añaden NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 mL), polvo de Zn (1,02 g, 15,6 mmoles), y THF (10 mL). Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. Los sólidos se trituran con éter para producir 0,32 g (70%) del producto deseado puro.

**Etapla F: Éster metílico de ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7c**

El éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico **6b** (0,32 g, 1,09 mmoles) y acetato de formamida (72 mg, 1,64 mmoles) en EtOH (36 mL) se calientan, agitando, a 80°C. Al cabo de 44 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para producir 0,33 g (99%) de producto deseado puro en forma de un sólido. EM APCI (+) *m/z* 302,3 (M+1) detectado.

**Etapla G: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8g**

El éster metílico de ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7c** (0,327 g, 1,08 mmoles) se disuelve en DMF (16 mL) y se añade NBS (0,193 g, 1,08 mmoles). Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de NaHSO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla de reacción se reparte a continuación entre EtOAc/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con éter para producir 0,225 g (54%) del producto deseado puro. EM ESI (+) *m/z* 382, 384 (M+, patrón de Br) detectado.

**Etapla H: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10dd**

El éster metílico de ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8g** (0,225 g, 0,591 mmoles) se disuelve en DMF (2 mL) y se añade NCS (79 mg, 0,591 mmoles). Después de que el NCS está en solución se añade HCl concentrado (0,005 mL, 0,059 mmoles). Al cabo de 2 horas, se añaden bicarbonato de sodio, agua y NaHSO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción. Los sólidos se filtran y se lavan con agua y éter para producir 0,141 g (57%) del producto deseado puro en forma de un sólido de color tostado. EM APCI (-) *m/z* 414, 416 (M-, patrón de Br) detectado.

**Etapla 1: Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ee**

Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10dd** (0,141 g, 0,34 mmoles), carbonato de potasio (0,141 g, 1,02 mmoles), y yodometano (0,063 mL, 1,02 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (3 mL). Al cabo de 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), carbonato de potasio, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra hasta un aceite de color pardo. Los regioisómeros alquilados en N3 y N1 se separan mediante cromatografía instantánea (EtOAc). La recuperación del producto regioisomérico alquilado en N3 es de 20,4 mg (28%). EM ESI (+) *m/z* 428, 430 (M+, patrón de Br) detectado.

**Etapla J. Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ff**

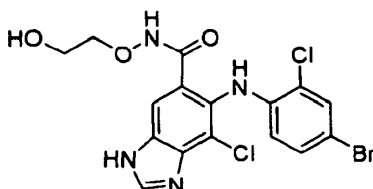
Éster metílico de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10ee** (21 mg, 0,048 mmoles) se disuelve en THF/agua 2:1 (1,2 mL) y se añade NaOH (0,190 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,190 mmoles). Después de agitar durante 4 horas la reacción se diluye con agua y se acidula a pH 2 mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla se extrae a continuación con EtOAc/THF 3:1 (3x), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra para producir un rendimiento cuantitativo del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM APCI (+) *m/z* 414, 416 (M+, patrón de Br) detectado.

**Etapla K: (2-Viniloxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10gg**

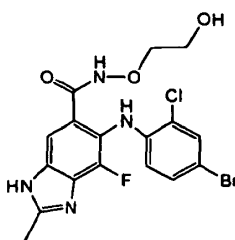
El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10ff** (32 mg, 0,077 mmoles), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,010 mL, 0,092 mmoles), HOBt (13 mg, 0,093 mmoles), trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmoles), y EDCI (19 mg, 0,10 mmoles) se disuelven en dimetilformamida (1,0 mL) y se dejan agitando en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua (3x), carbonato de potasio 10% (2x), cloruro de amonio saturado, salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentra a presión reducida para producir 39 mg de una sustancia pura al 85%. EM APCI (-) *m/z* 497, 501 (M-, patrón de Br) detectado.

**Etapla L: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10cc**

Se añade ácido clorhídrico (0,78 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,78 mmoles) a una suspensión de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10gg** (2-viniloxi-etoxi)-amida (39 mg, 0,078 mmoles) en MeOH (1mL). Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 y se concentra a presión reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentran a presión reducida. La cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) proporciona 9 mg (23%) de producto puro: EM APCI (+) *m/z* 473, 475 (M+, patrón de Br) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H).

**Ejemplo 53****(2-Hidroxietoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (10hh)**

El compuesto anterior se prepara de una manera análoga al Ejemplo 52 excepto que se elimina la Etapa I. EM APCI (-) *m/z* 457, 461 (M-, patrón de Br) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,61 (m, 2H).

**Ejemplo 54****(2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (10ii)****Etapla A: Éster metílico de ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c**

El éster metílico de ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (11,44 g, 37,48 mmoles) se suspende en etanol (400 mL) y se añaden formiato de amonio (11,80 g, 187,0 mmoles) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20% (10,00 g, 18,79 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 95°C en N<sub>2</sub> durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y a continuación se filtra a través de celite, enjuagando con etanol. El producto filtrado se concentra a presión reducida para producir 9,63g (93 %) del producto puro deseado en forma de un sólido de color púrpura/rojo. EM ESI (+) *m/z* 276 (M+1) detectado.

**Etapla B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 31a**

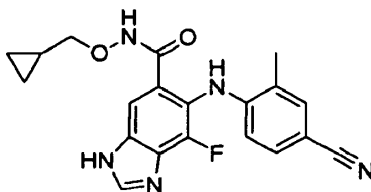
El éster metílico de ácido 4,5-Diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico **6c** (0,20 g, 0,73 mmoles) se suspende en etanol (3 mL) y se añade HCl acuoso 5 M (1 mL, 5,00 mmoles). La mezcla de reacción se lleva a reflujo en N<sub>2</sub> y a continuación se añade 2,4-pentanodiona (0,150 mL, 1,45 mmoles). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante

60 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla de reacción es pH 7 y se concentra a continuación a presión reducida hasta sequedad. El residuo se diluye con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido de color rojo se tritura con éter dietílico para producir un sólido de color pardo claro y un producto filtrado de color rojo. El sólido se recoge y se lava con éter dietílico para producir 0,20 g (91 %) del producto puro deseado en forma de un sólido de color pardo claro. EM ESI (+)  $m/z$  300 ( $M+1$ ) detectado.

**Etapla C: (2-Hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10ii**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **31a** es convertido mediante los procedimientos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento, e hidrólisis ya descritos para producir el producto deseado puro en forma de un sólido de color blanquecino. EM ESI (+)  $m/z$  457, 459 ( $M+$ , patrón de Br) detectado, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -135,84 (s).

**Ejemplo 55**



**Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11yy)**

**Etapla A: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10jj**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** (1,47 g, 4,92 mmoles) se suspende en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (44 ml) y se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de NIS (1,66 g, 7,39 mmoles) en THF (2 ml) seguido de una solución en MeOH (2 ml) de  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1,87 g, 9,84 mmoles). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se temple a  $0^\circ\text{C}$  y se añade 1 ml cloruro de metileno. Se deja que la reacción se temple lentamente a temperatura ambiente agitando a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de una solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . La mezcla de reacción se diluye a continuación con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para producir 1,45 g (69%) del producto deseado puro: EM ESI (+)  $m/z$  426 ( $M+1$ ) detectado; EM ESI (-)  $m/z$  424 ( $M-1$ ) detectado.

**Etapla B: Éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10kk**

El éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,200 g, 0,470 mmoles) se suspende en DMF (2 ml) en  $\text{N}_2$  y se enfría a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo-agua, se añade NaH (dispersión en aceite al 60%, 0,018 g, 0,470 mmoles). Al cabo de 10 min, la mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se añade SEMCl (0,087 ml, 0,494 mmoles) y la reacción se deja templando a temperatura ambiente agitando durante la noche. La mezcla de reacción se sofoca mediante la adición de agua y salmuera. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, y se secan ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con hexanos:acetato de etilo 1:1 produce 0,182 g (70%) del producto deseado como una mezcla 1:1 de isómeros N1 y N3 en forma de una espuma de color blanco.

**Etapla C: Éster metílico de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10ll**

A una solución agitada de una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de éster metílico de ácido 7-fluoro-6-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,060 g, 0,108 mmoles) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente en  $\text{N}_2$  se le añade dppf (2 mg, 0,004 mmoles) seguido de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (2 mg, 0,002 mmoles) y  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (8 mg, 0,065 mmoles) (Tetrahedron Lett. 1999, 40, 8193-8195). La mezcla de reacción se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 45 min. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se sofoca mediante la adición de 5 ml de

una mezcla 4:1:5 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado: $\text{NH}_4\text{OH}$  conc.:agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3x), salmuera, y se secan ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea eluyendo con hexanos:acetato de etilo 1:1 produce 38 mg (77%) del producto deseado en forma de una mezcla 1:1 de isómeros N1 y N3: APCI EM (+)  $m/z$  455 (M+1) detectado.

**Etapa D: Ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10mm**

Una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de éster metílico de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10II** (31 mg, 0,068 mmoles) se hidroliza con hidróxido de sodio acuoso como se ha descrito previamente para producir 26 mg (87%) de producto deseado.

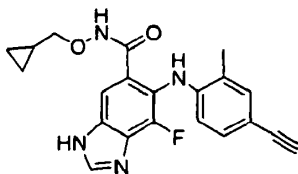
**Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 11zz**

Una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **10mm** (26 mg, 0,059 mmoles) se acopla a EDCI e hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina como se ha descrito previamente para producir 28 mg (93%) de producto deseado: APCI EM (+)  $m/z$  510 (M+1) detectado.

**Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11yy**

A una suspensión de una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico **11zz** (28 mg, 0,055 mmoles) en 0,5 ml de EtOH se le añaden 0,5 ml de HCl al 10%. La mezcla de reacción se calienta a 50°C agitando durante la noche (Whitten et al., JOC 1986, 51, 1891-1894). Se añaden 0,5 ml adicionales de HCl 10% y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza a pH -8 con 1,5 ml NaOH a 1N. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentra a presión reducida para producir 14 mg (60%) de producto puro al 90% en forma de una mezcla de rotámeros: EM APCI (+)  $m/z$  380 (M+1) detectado; EM APCI (-)  $m/z$  378 (M-1) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  8,41 (s ancho, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3H), 0,98 (1H, m), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (d, 1,5 H), 0,19 (d, 0,5 H).

**Ejemplo 56**



**Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-etinil-1-metil-fenilamino)-7-fluoro-1H-benzimidazol-5-carboxílico 11aaa**

**Etapa A. Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11bbb**

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11ccc** (0,025 g, 0,052 mmoles) se disuelve en acetonitrilo/trietilamina 1:1 (0,50 mL). Se añaden consecutivamente Etinil-trimetilsilano (0,013 mL, 0,092 mmoles),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,004 g, 0,006 mmoles), y CuI (0,002 g, 0,011 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 1 hora en No. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con 20:1 cloruro de metileno:metanol) para producir 0,020 g (87%) del producto deseado.

**Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11aaa**

El ciclopropilmetoxi-amiduro de ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **11bbb** (0,020 g, 0,044 mmoles) se disuelve en tetrahidrofurano (0,50 mL) y la solución de reacción se enfría a 0°C. Se añade TBAF (50 uL, 0,050 mmoles, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente y se añade TBAF adicional (25 uL, 0,025 mmoles, solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas en  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se enfría a temperatura

ambiente, se añaden unas pocas gotas de H<sub>2</sub>O y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para producir 0,011 g (65%) del producto puro deseado. EM APCI (-) *m/z* 377 (M-1) detectado; RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,56 (s ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (ancho, 1H), 3,70 (s ancho, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

La invención y la manera y el procedimiento para su elaboración y utilización, se describen ahora en términos completos, claros, concisos y exactos para posibilitar que cualquier persona experta en la técnica a la que pertenece, la elabore y utilice. Se debe entender que lo anterior ilustra la presente invención y que se pueden realizar modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención como se muestra en las reivindicaciones.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anómalo.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisómeroasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.
3. El (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisómeroasas, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
4. El (2-hidroxi-etoxi)-amiduro de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con radioterapia para su uso en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero donde las cantidades del compuesto o sal es, combinado con la terapia de radiación, eficaz en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento de los trastornos hiperproliferativos.