

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 407 849**

(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 09011388 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2130536**

(54) Título: **Derivados de bencimidazol alquilados 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:

14.06.2013

(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 2 407 849 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 bencimidazol alquilados N3 como inhibidores de MEK.

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en 5 mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Los compuestos se seleccionan de una lista de derivados de bencimidazol alquilados y son para ser administrados en combinación con agentes quimioterapéuticos, agentes antitumorales y terapia de radiación.

Compendio de la técnica relacionada

10 La señalización celular mediante receptores de factores de crecimiento y proteínas cinasas es un importante regulador del crecimiento, proliferación y diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, mediante la activación de receptores (es decir, PDGF o EGF y otros), activan las rutas de las cinasas MAP. Una de las rutas de cinasas MAP más importantes y mejor comprendidas implicada en el crecimiento celular normal e incontrolado es la ruta de las cinasas Ras/Raf. La Ras unida a GTP activa da como resultado la activación y fosforilación indirecta de la cinasa Raf. Después, Raf fosforila a 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**, 332, 417-431). Después, la MEK activada fosforila sus únicos sustratos conocidos, las cinasas MAP, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce sobre Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology* **2001**, 332, 417-431).

15 La ERK fosforilada se dimeriza y después se transloca al núcleo, donde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, *Cell* **1998**, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, que incluyen, pero no se limitan a, transporte nuclear, transducción de señales, reparación del ADN, ensamblaje y 20 translocación de nucleosomas, y procesamiento y traducción de ARNm (Ahn *et al.*, *Molecular Cell* **2000**, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento lleva a la activación de ERK1 y 2, lo que da como resultado proliferación, y en algunos casos, diferenciación (Lewis *et al.*, *Adv. Cancer Res.* **1998**, 74, 49-139).

25 En las enfermedades hiperproliferativas, las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de los receptores de factores de crecimiento, proteínas de señalización corriente abajo, o proteínas cinasas implicadas en la ruta de las cinasas ERK, conducen a proliferación celular incontrolada 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 30 del complejo Ras-GTP activado, dando como resultado de nuevo la activación de la ruta de las cinasas MAP. Se encuentran formas mutadas, oncogénicas, de Ras en el 50% de los cánceres de colon y >90% de los cánceres pancreáticos, así como muchos otros tipos de cánceres (Kohl *et al.*, *Science* **1993**, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más que 60% de los melanomas malignos (Davies, H. *et al.*, *Nature* **2002**, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de cinasas MAP constitutivamente 35 activas. Estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares también han mostrado una activación constitutiva o sobreactivación de la ruta de las cinasas MAP en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovárico y riñón (Hoshino, R. *et al.*, *Oncogene* **1999**, 18, 813-822). Por ello, hay una fuerte correlación entre los cánceres y una ruta de cinasa MAP sobreactiva que resulta de mutaciones genéticas.

40 Como la activación constitutiva o sobreactivación de la cascada de cinasas MAP juega un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. La MEK es un protagonista clave en esta ruta, ya que está corriente abajo de Ras y Raf. Adicionalmente, es una atractiva diana terapéutica, porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de la MEK son las cinasas MAP, ERK1 y 2. Se ha demostrado en varios estudios que la inhibición de la MEK tiene un potencial beneficio terapéutico. Por ejemplo, se ha demostrado que inhibidores de MEK de molécula pequeña 45 inhiben el crecimiento tumoral humano en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold *et al.*, *Nature-Medicine* **1999**, 5 (7), 810-816; Trachet *et al.*, AACR, 6-10 de abril de 2002, Poster #5426; Tecle, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (solicitud de patente internacional WO 01/05390, publicada el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella *et al.*, *J Clin Invest* **2001**, 108 (6), 851-859).

50 Se han descrito inhibidores de MEK de molécula pequeña. Han aparecido al menos trece solicitudes de patente en los últimos años: patente de EE.UU. 5.525.625, presentada el 24 de enero de 1995; solicitudes de patente internacional WO 98/43960, publicada el 8 de octubre de 1998; WO 99/01421, publicada el 14 de enero de 1999; WO 99/01426, publicada el 14 de enero de 1999; WO 00/41505, publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/42002, publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/42003, publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/41994, publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/42022, publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/42029, publicada el 20 de julio de 2000; WO 55 00/68201, publicada el 16 de noviembre de 2000; WO 01/68619, publicada el 20 de septiembre de 2001; y WO 02/06213, publicada el 24 de enero de 2002.

Compendio de la invención

Las realizaciones de la invención son:

1. Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

5 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

10 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces en inhibir el crecimiento celular anormal.

2. Una composición farmacéutica según 1, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

20 3. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 4. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 8. Una composición farmacéutica según 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

40 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

45 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, 5 inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos, para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

10 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

15 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20 en combinación con terapia de radiación, para uso en la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en donde la cantidad del compuesto o sal es, en combinación con la terapia de radiación, eficaz en inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo.

11. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 12. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 15. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto para uso según 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

40 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

45 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos, para la preparación de un medicamento para la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado simultáneamente, secuencialmente o por dosificación independiente del agente antitumoral.

10 18. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico.

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico.

15 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico.

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del bencimidazol-5-carboxílico, ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

20 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en combinación con terapia de radiación para la preparación de un medicamento para la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado simultáneamente, secuencialmente o por dosificación independiente de la terapia de radiación.

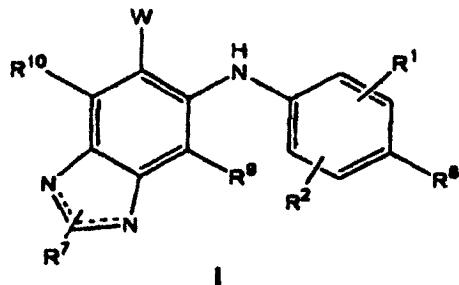
19. El uso según 9, 10, 17 o 18, en donde dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o un trastorno no canceroso.

20. El uso según 19, en donde dicho cáncer es cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides, cáncer del intestino delgado o melanoma.

30 21. El uso según 19, en donde dicho trastorno no canceroso es hiperplasia benigna de la piel, restenosis o hipertrofia prostática benigna.

35 Esta invención ilustra compuestos de (1H-bencimidazol-5-il)-(fenilo sustituido en 4)-amina alquilados de fórmula I, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que actúan como inhibidores de MEK. También se proporciona un método para el tratamiento del cáncer. También se proporcionan formulaciones que contienen compuestos de fórmula I y métodos de uso de los compuestos para tratar un paciente necesitado de los mismos. Además, se describen procedimientos para preparar los compuestos inhibidores de fórmula I.

Por consiguiente, la presente invención ilustra compuestos de fórmula I:



----- es un enlace opcional, a condición de que uno y sólo un nitrógeno del anillo esté unido por doble enlace;

R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$ y

5 alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S(O)(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclico y $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclico, donde cada parte alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo y

15 alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo, donde cada parte alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SR^3$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^4C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo;

20 R' , R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo;

R''' se selecciona de alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo; o

25 cualesquiera dos de R' , R'' , R''' o R'''' pueden ser tomados junto con el átomo al que están unidos 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 de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^4C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo; o

30 R^3 y R^4 pueden ser tomados junto con el átomo al que están unidos 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 de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^4C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo; o

35 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o

40 R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos 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 de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^4C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo;

45 R^6 se selecciona de trifluorometilo y

50 alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo, donde cada parte alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo;

55 R^7 se selecciona de hidrógeno, y

60 alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo, donde cada parte alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterocicliclalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclico, -C(O)OR³, -C(O)NR⁴R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)R⁴OR³, -C(O)cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo) y -C(O)(heterociclico), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos seleccionados independientemente de -NR³R⁴, -OR³, -R², y

5 alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de -NR³R⁴ y -OR³;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, -SCF₃, -Cl, -Br, -F, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, y

10 alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclico, heterociclicalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclico y -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclico, donde cada parte alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(CN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterociclicalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 1 o 2.

Descripción detallada de la invención

20 Los nuevos compuestos ilustrados por la presente invención son los descritos por la fórmula general I expuesta anteriormente, y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

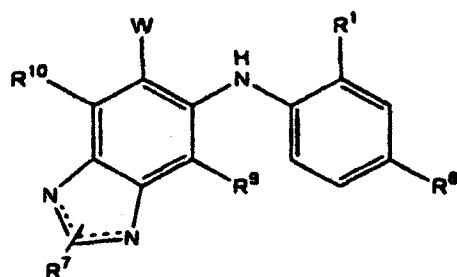
La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I en los que R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₃-C₇ o heterocicloalquilalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -SO₂R³, -NR⁵C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(CN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterociclicalquilo.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I en donde R⁸ es -OCF₃, -Br o -Cl, R² es hidrógeno, y R¹ es alquilo inferior o halógeno.

30 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I en donde R⁹ es hidrógeno o halógeno, y R¹⁰ es hidrógeno.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula I en donde W es -C(O)OR³ o -C(O)NR⁴OR³.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II:



II

35 en donde W, R¹, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definieron anteriormente para la fórmula I.

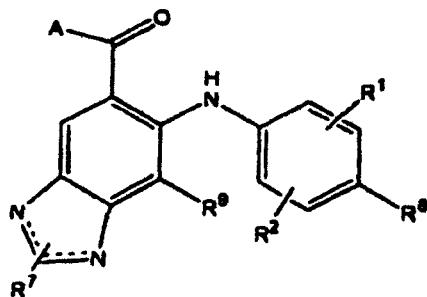
La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II en los que R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -SO₂R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(CN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterociclicalquilo.

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

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II en donde R^9 es hidrógeno o halógeno, y R^{10} es hidrógeno.

- 5 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula II en donde W es $-C(O)OR^3$ o $-C(O)NR^4OR^3$.

La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III:



三

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

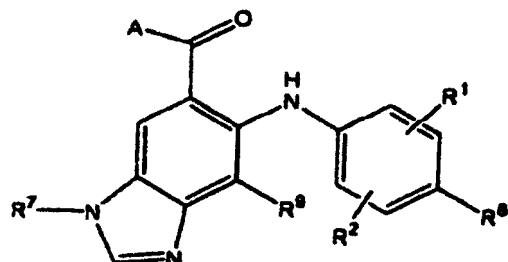
- 10 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III en los que R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitrógeno, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -SO₂R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicliclalquilo.

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

- 20 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula III en 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:



111a

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

- 25 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa en los que R⁷ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitrógeno, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -SO₂R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico y heterociclicialquilo.

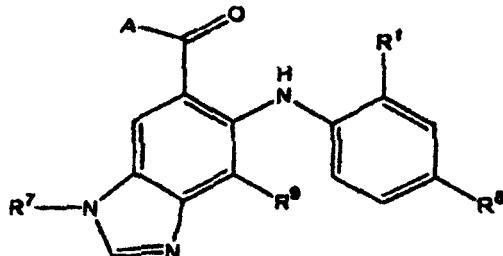
30

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

5 La presente invención también ilustra compuestos de fórmula IIIa en 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

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

10 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 opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de 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, heterociclico y heterocicliclalquilo.

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

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

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

Excepto como se defina expresamente de otro modo, en toda esta memoria descriptiva se emplea la siguiente definición de términos.

25 "Alquilo C_1-C_{10} ", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención significan grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-10 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo y similares. Los radicales alquilo preferidos son alquilo C_{1-6} . Los radicales alquilo más preferidos son alquilo C_{1-3} .

"Alquenilo C_2-C_{10} ", "alquenilo inferior" y "alquenilo" significan radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace, e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos los alquenilos inferiores que tienen 3-5 átomos de carbono.

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

El término "halógeno" en la presente invención significa flúor, bromo, cloro y yodo.

35 "Arilo" significa un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (p.ej., fenilo), anillos múltiples (p.ej., bifenilo), o anillos múltiples condensados 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 e hidroxi.

40 "Heteroarilo" significa uno o más sistemas anulares aromáticos de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluyen sistemas anulares condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo el piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo,

oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. También están incluidos dentro del alcance de esta definición los restos espiro. Los grupos heteroarilo

5 están opcionalmente mono-, di-, o trisustituidos con, p.ej., halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxi.

Como se emplea en esta memoria, el término “carbociclo”, “carbociclico”, “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃-C₁₀” se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o un sistema policíclico condensado, y puede estar condensado a un anillo aromático. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo en la presente memoria son no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

10 “Heterociclo” o “heterociclico” significa uno o más sistemas anulares carbocíclicos de anillos de 5-, 6- o 7- miembros que incluyen sistemas anulares condensados de 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y a condición de que el anillo del grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Un sistema condensado puede ser un heterociclo condensado a un grupo aromático. Los heterociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiperidinilo, piperidino, morfolino, tiomorfólico, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiapanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, 25 pirazolidinilimidazolinilo, imidazolinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. También están incluidos dentro del alcance de esta definición los restos espiro. Los grupos precedentes, derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N donde tal sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-3-ilo (unido por C). Un ejemplo de un grupo heterociclico en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfólico. Los grupos heterociclo en la presente memoria son no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

30 El término “arilalquilo” significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto arilo (también como se definió anteriormente). Los radicales arilalquilo más preferidos son arilalquilos C₁₋₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y similares.

40 El término “heteroarilalquilo” significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto heteroarilo (también como se definió anteriormente). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroarilalquilos C₁₋₃ de 5- o 6- miembros. Los ejemplos incluyen oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

45 El término “heterociclilalquilo” significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto heterociclico (también como se definió anteriormente). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclilalquilos C₁₋₃ de 5- o 6- miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

El término “cicloalquilalquilo” significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto cicloalquilo (también como se definió anteriormente). Los radicales cicloalquilalquilo más preferidos son cicloalquilalquilos C₁₋₃ de 5- o 6- miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

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

50 La frase “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)”, como se emplea en esta memoria, a menos que se indique de otro modo, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, mandelato, mesilato,

metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triiodode y valerato. Dado que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más que un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-, di- o tri- sales en un solo compuesto.

- 5 En el caso de un resto ácido en un compuesto de la presente invención, una sal se puede formar por tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto básico, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina y similares.
- 10 Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos 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.

15 Con respecto a restos básicos, se forma una sal por 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 los ácidos orgánicos fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mónico, D-glutámico, D-camfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salícílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, 20 paratoluenosulfónico, sóblico, púrico, benzoico, cinámico y similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal hidrocloruro o sulfato de un compuesto de la presente invención.

25 En los compuestos de la presente invención, donde se usen términos tales como $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$, R^4 y R^5 pueden variar con cada iteración de m o t por encima de 1. Por ejemplo, donde 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 restos similares que caigan dentro del alcance de las definiciones de R^4 y R^5 .

30 Ciertos compuestos de la presente invención 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 mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de la presente invención, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o mezclas de las mismas. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos los tales tautómeros y mezclas de los mismos.

35 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente invención, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en 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. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contengan los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como 3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, 3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semi-vida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y, por ello, puede ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

50 Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de las fórmulas I-IIIb para uso en métodos de tratamiento de trastornos hiperproliferativos, o crecimiento celular anormal, administrando compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino, amido, hidroxi o carboxílico libres pueden ser convertidos 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 está unido covalentemente mediante un enlace amida o éster a un grupos amino, hidroxi o ácido carboxílico libre de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También están abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, grupos carboxilo libres pueden ser derivatizados como amidas o ésteres alquílicos. Grupos hidroxi libres pueden ser derivatizados usando grupos que incluyen, pero no se limitan a,

- hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se bosqueja en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115. También están incluidos profármacos de carbamato de grupos hidroxi y amino, como lo están los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxi. También está abarcada la derivatización de grupos hidroxi como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. También se pueden derivatizar aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos residuos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.
- 5 Es de entender que en los casos donde se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el radical nombrado primero es terminal y el radical nombrado el último se considera unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.
- 10 La invención también se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en donde dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado como se expone en la realización 9. En este contexto, se ilustra el tratamiento de cánceres tales como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides, así como el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p.ej. psoriasis), restenosis o de próstata (p.ej. 15 hipertrofia prostática benigna (BPH)).
- 15 La invención también se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo 20 celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.
- 25 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto ilustrado por la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces en inhibir el crecimiento celular anormal. En la actualidad se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, 30 enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.
- 35 Esta invención se refiere además a un compuesto para uso en la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde una cantidad del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para ser administrada en combinación con terapia de radiación, en donde la cantidad del compuesto o sal es, en combinación con la terapia de radiación, eficaz en 40 inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar terapia de radiación, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en la presente memoria. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede ser determinada como se describe en la presente memoria.
- 45 Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación para los fines de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención ilustra además un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad que es eficaz en sensibilizar células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede ser 50 determinada según los medios para establecer cantidades eficaces de tales compuestos descritos en la presente memoria.
- 55 La invención también ilustra un método y una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, un profármaco del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.
- Se pueden usar agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteína matricial 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteína matricial 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxygenasa II) conjuntamente con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria. Los

ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas matriciales útiles en la solicitud de patente internacional WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), la solicitud de patente internacional WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente europea No. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), las solicitudes de patente internacional WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), las solicitudes de patente internacional WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), la solicitud internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente de Gran Bretaña No. 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de patente de Estados Unidos No. 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Son más preferidos los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación a las otras metaloproteinasas matriciales (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 inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los términos “crecimiento celular anormal” y “trastorno hiperproliferativo” se usan de manera intercambiable en esta solicitud.

“Crecimiento celular anormal”, como se emplea en esta memoria, a menos que se indique de otro modo, se refiere a un crecimiento celular que es independiente de mecanismos regulatorios normales (p.ej. pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina cinasa de receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación de tirosina cinasa aberrante; (3) cualesquiera tumores que proliferan por tirosina cinasas de receptor; (4) cualesquiera tumores que proliferan por activación de serina/treonina cinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación de serina/treonina cinasa aberrante.

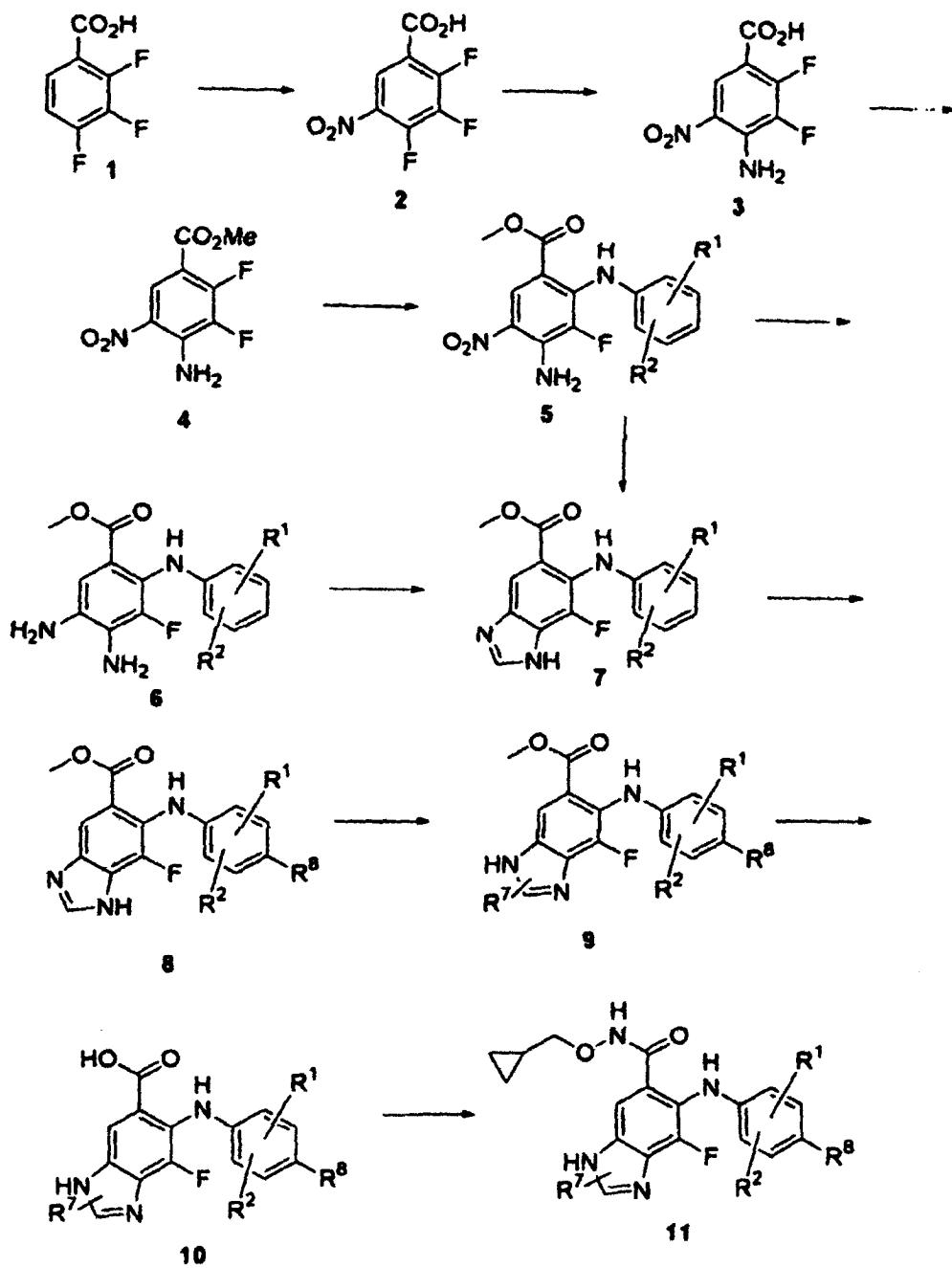
El término “tratar”, como se emplea en esta memoria, a menos que se indique de otro modo, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que tal término se aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término “tratamiento”, como se emplea en esta memoria, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar, como se definió “tratar” inmediatamente antes.

Los compuestos representativos de la presente invención, que están abarcados por la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de los ejemplos y sus sales de adición de ácido o base o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

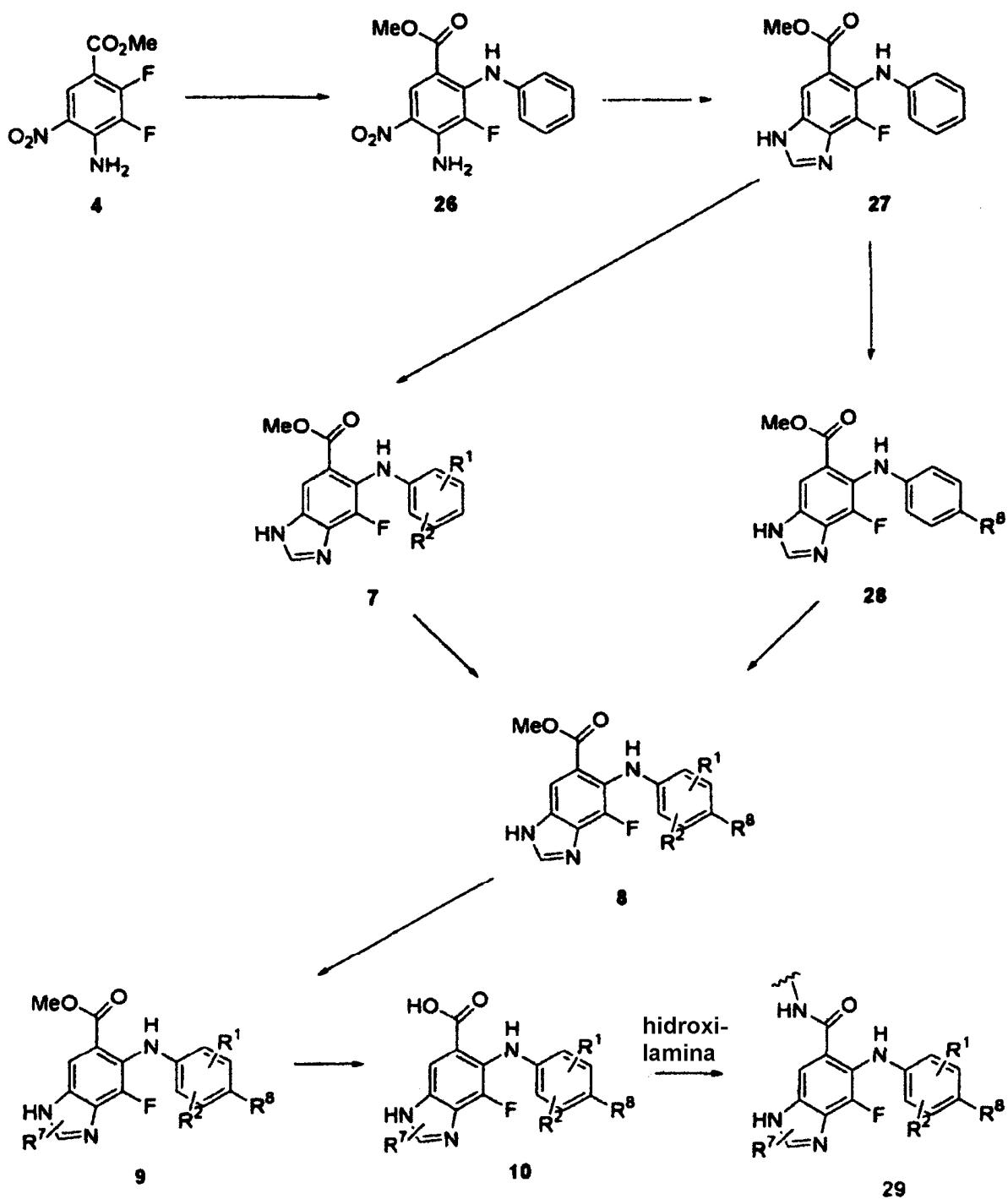
Los ejemplos presentados más adelante pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ningún modo.

En los Esquemas 1-4 se muestra una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención.

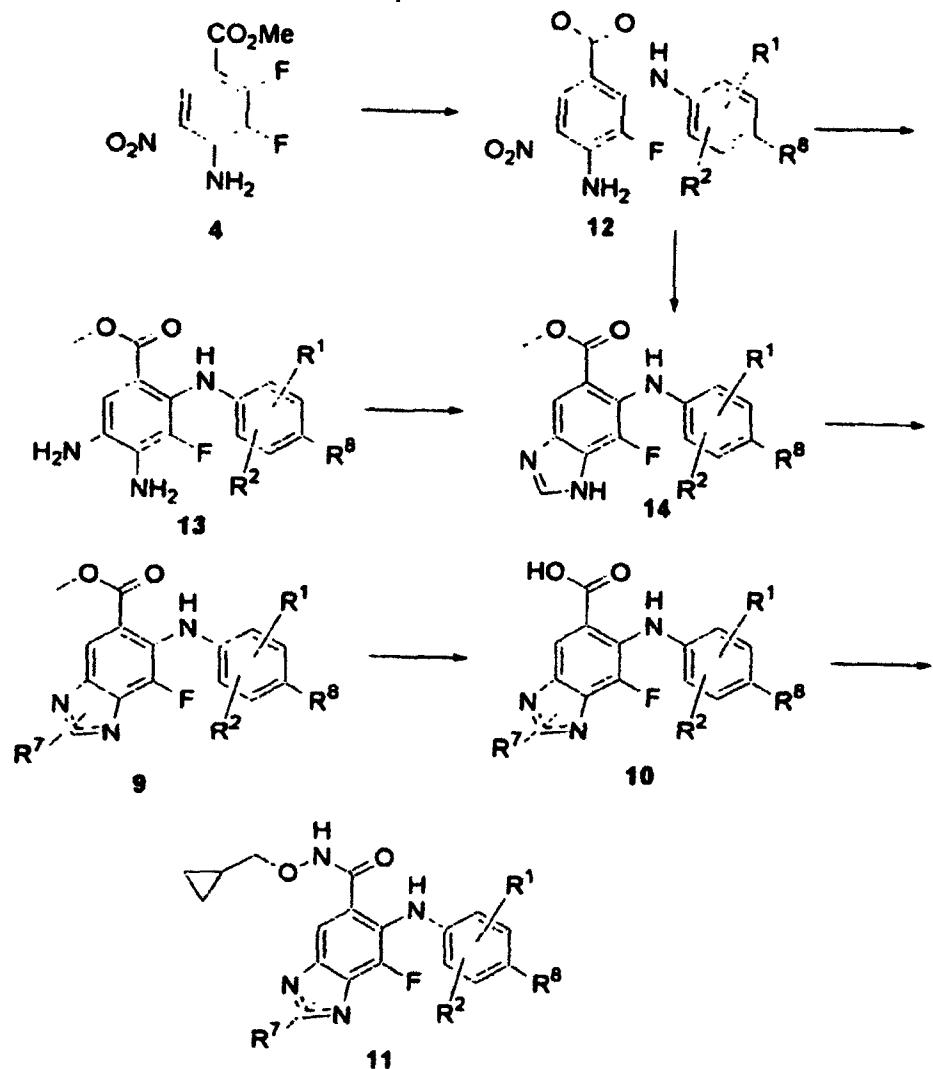
Esquema 1



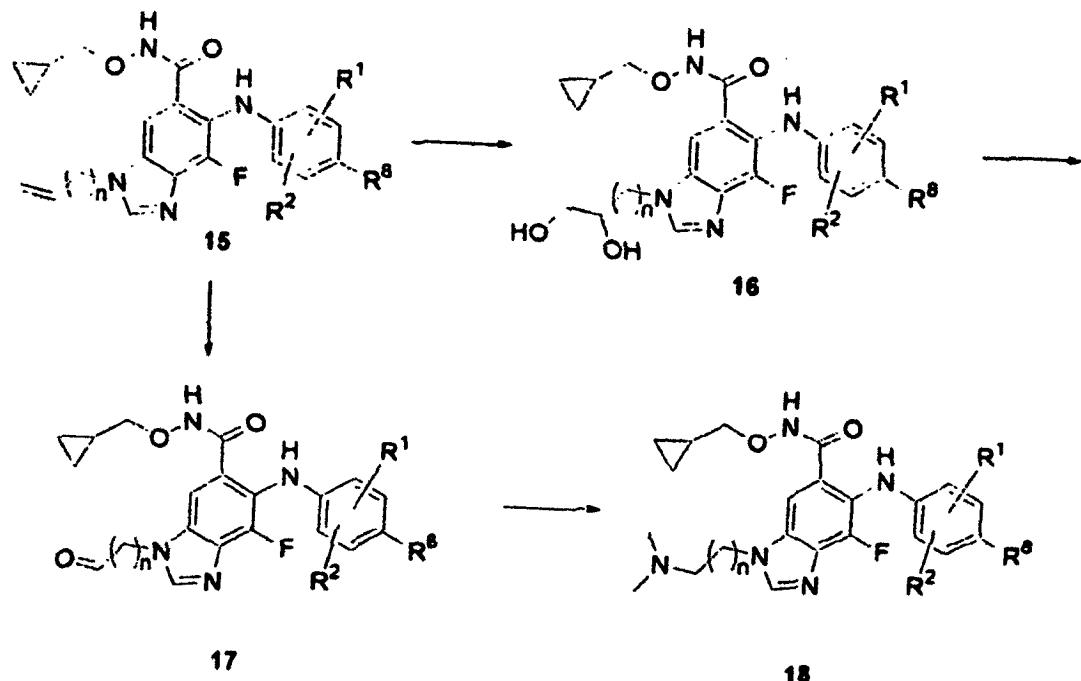
Esquema 1a



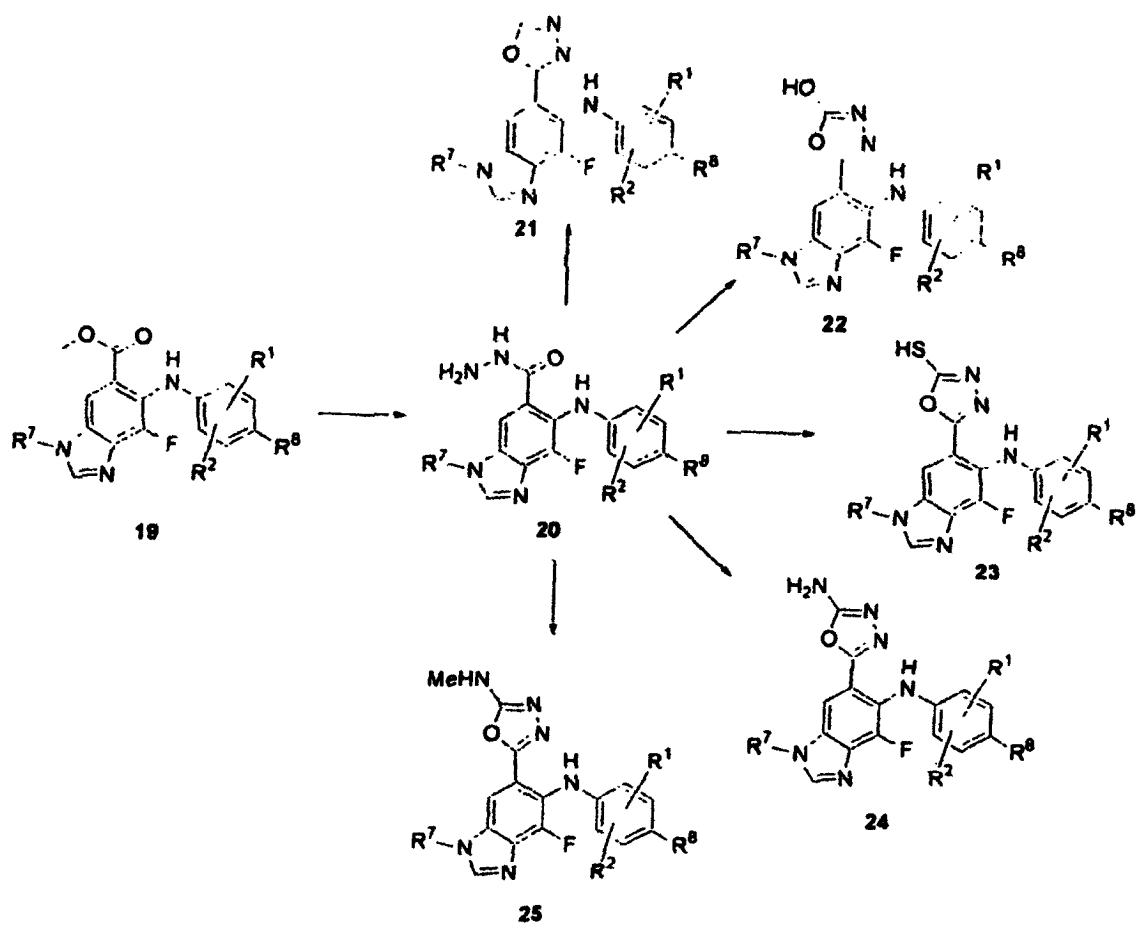
Esquema 2



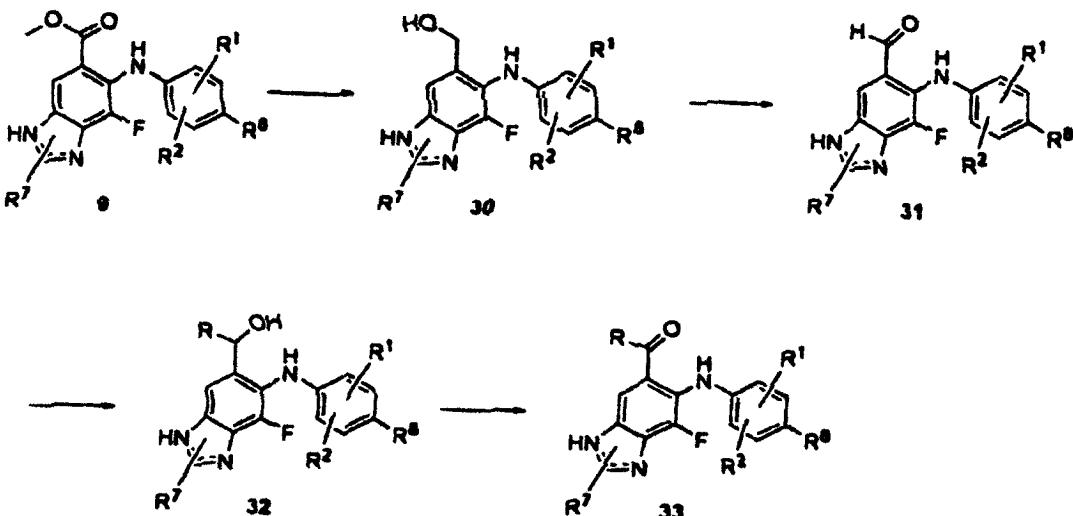
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Los métodos de síntesis generales a los que se puede hacer referencia para preparar algunos de los compuestos de la presente invención se proporcionan en la solicitud publicada PCT número WO 00/42022 (publicada el 20 de julio de 2000).

- 5 Los ejemplos presentados más adelante pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ningún modo.

En los Esquemas 1-4 se muestra una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención.

- El Esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de la presente invención. En la etapa 1, el ácido es nitrado usando condiciones estándar, preferiblemente ácido nítrico fumante en H_2SO_4 . En la etapa 2, la anilina se prepara por desplazamiento de fluoruro con NH_4OH a temperatura ambiente en agua seguido de acidificación cuidadosa con ácido mineral concentrado a pH cercano a 0. En la etapa 3, el éster se prepara por métodos estándar que incluyen, pero no se limitan a, Esterificación de Fisher (MeOH , H_2SO_4), y reacción con TMSCN_2 en disolventes orgánicos adecuados como PhMe/MeOH o THF/MeOH . En la etapa 4, el derivado dianilino se prepara calentando (60 a 200 °C) el éster con un exceso de la anilina apropiada pura 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 refluro hasta reacción completa. En la etapa 5, el nitroareno es reducido para producir la diamina mediante condiciones de reducción estándar, que incluyen, pero no se limitan a, H_2 , y Pd/C o $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ o Níquel Raney en disolvente orgánico como EtOH o THF , Fe en AcOH , Zn en AcOH o Zn , NH_4Cl (ac) en MeOH . En la etapa 6, la diamina se cicla por calentamiento con ácido fórmico puro o acetato de formamidina en un disolvente apropiado como EtOH . Alternativamente, cuando R^1 o R^2 no es igual a halo, el nitroareno puede ser convertido directamente en el bencimidazol en la etapa 7 por calentamiento en ácido fórmico con $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ u otra fuente de paladio como Pd/C . En la etapa 8, se puede incorporar un haluro por métodos estándar, que incluyen, pero no se limitan a, NBS o NCS y pTsOH en codisolventes orgánicos como THF y MeOH . En la etapa 9, el bencimidazol es alquilado para dar una mezcla casi igual de productos N1 y N3, que son separables por técnicas estándar, que incluyen, por ejemplo, cromatografía y trituración. La alquilación se lleva a cabo mediante el uso de un agente de alquilación como un haluro de alquilo y una base como NaH , o K_2CO_3 en disolvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas que varían de 0 a 80 °C. R^7 puede ser modificado además por diversos métodos de síntesis conocidos en la técnica, ilustrados más adelante. En la etapa 10, el éster es hidrolizado por métodos de saponificación estándar. El ácido es convertido después en el hidroxamato deseado en la etapa 11 por procedimientos de acoplamiento estándar que incluyen, pero no se limitan a, EDCI , HOEt o PyBOP y la hidroxilamina apropiada en disolventes orgánicos estándar como DMF , THF o cloruro de metileno.

El Esquema 2 ilustra un ejemplo en el que el sustituyente R^8 está en 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 hay necesidad de incorporar R^8 ya que está presente en la anilina desde el principio.

- 35 En el Esquema 3, se ilustra la preparación de derivados de alquilaminobencimidazol N3. En la etapa 1, el alqueno terminal del hidroxamato de bencimidazol alquilado N3 es dihidroxilado usando un oxidante adecuado como OsO_4 en disolvente adecuado o KMnO_4 o I_2 , AgOAc , AcOH , agua. El diol es oxidado después adicionalmente en la etapa 2 por NaIO_4 o Pb(OAc)_4 en una mezcla bifásica adecuada para dar el aldehído. Alternativamente (etapa 3), el alqueno

5 puede ser convertido directamente en el aldehído por métodos estándar que incluyen, pero no se limitan a, ozono/Me₂S, NaIO₄/OsO₄ o KMnO₄. En la etapa 4, la amina se prepara por aminación reductiva usando métodos estándar tales como Na(CN)BH₃, Na(OAc)₃BH, NMe₄BH(OAc)₃ con o sin AcOH en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o THF. La aminación por reducción preferible es tratar el aldehído con amina, Me₄NBH(OAc)₃ y ácido acético en MeCN a temperatura ambiente.

10 El Esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde W es heterocíclico. En la etapa 1, el éster metílico es convertido en la hidrazida por agitación con hidrazina en un disolvente adecuado como EtOH a temperaturas de 50 a 100 °C. El derivado heterocíclico deseado se prepara después por ciclización con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol **21** la hidrazida se trata con un ortoformiato como ortoformiato de trietilo, y un catalizador ácido como pTsOH en un disolvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50-100 °C). Para el hidroxioxadiazol **22** la hidrazida puede ser ciclizada con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonildiimidazol en un disolvente orgánico adecuado como tolueno a temperaturas que varían de 50 a 120 °C. El mercaptooxadiazol **23** se puede preparar por reacción con disulfuro de carbono, y una base como KOH en un disolvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50-100 °C). El aminooxadiazol **24** se puede preparar por reacción con BrCN y una base como NaHCO₃, 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 DMF o THF a temperaturas que varían de 25 a 100 °C. El compuesto intermedio puede ser aislado o puede ser ciclizado directamente con el tratamiento de EDCI u otra carbodiimida en un disolvente orgánico adecuado como THF o DMF a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 80 °C.

15 En el Esquema 5, se ilustra la preparación de derivados de cetobencimidazol. En la etapa 1, el éster metílico es convertido en el alcohol bencílico por métodos reductivos estándar, preferiblemente LAH en THF a 0 °C o NaBH₄ en EtOH:THF a temperatura ambiente. La oxidación al aldehído se puede llevar a cabo en la etapa 2 usando MnO₂ en acetona:THF a 50 °C. En la etapa 3, se pueden añadir reactivos organometálicos, tales como reactivos de organolitio y reactivos de Grignard, al aldehído en THF a baja temperatura (p.ej., -78 °C) para dar el alcohol bencílico sustituido. Los cetoderivados se pueden preparar en la etapa 4 por oxidación del alcohol bencílico bajo condiciones estándar tales como oxidación de Swern o Dess-Martin.

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

25 La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar por el siguiente procedimiento. Se expresa en *E. coli* MEK1 etiquetada con 6 His N-terminal, constitutivamente activa (2-393) y la proteína se purifica por métodos convencionales (Ahn *et al.*, *Science* **1994**, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato desde γ -³³P-ATP sobre ERK2 etiquetada con His N-terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica por métodos convencionales, en presencia de MEK1. El ensayo se lleva a cabo en placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato de sodio 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM, y ERK2 1 μ M. Se suspenden los inhibidores en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles, se realizan a una concentración final de 1% de DMSO. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-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 en placas filtradoras de fibra de vidrio B, y el ATP marcado en exceso se retira por lavado usando un recolector Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Packard Microscint 20, y las placas se cuentan usando un Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron una IC₅₀ menor que 50 micromolar.

30 50 Los siguientes compuestos ejemplifican compuestos de tal actividad.

Compuesto N°
8n
11b
11c
11p
18i

29c
29i
29s
29t
29bb
29III
29mmm

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo el (los) "compuesto(s) activo(s)") se puede efectuar por cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

5 La cantidad del compuesto activo administrada será dependiente del sujeto que se trata, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas.

10 10 Para un ser humano de 70 kg, esto ascendería a aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, a condición de que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día.

15 15 El compuesto activo se puede aplicar como una única terapia o puede implicar una o más de otras sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes de alquilación, por ejemplo cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea No. 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-

20 20 metilaminol-2-tenoil]-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercaladores, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o independiente de los componentes individuales de tratamiento.

25 25 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estériles, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto acorde con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

30 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.

35 35 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga.

40 40 Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son a menudo útiles para fines de preparación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche en polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede ser combinado con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

45 Los métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto

activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15th Edition (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y métodos de preparación de tales compuestos. Es de entender que el alcance de la

5 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 único centro quiral, a menos que se indique de otro modo, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otro modo, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereómeros únicos por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

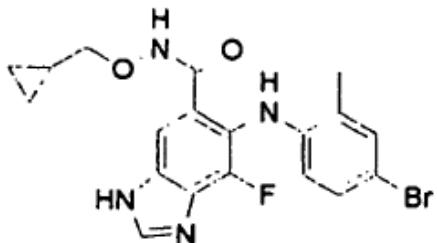
10 La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no son para ser interpretados como limitantes de la invención a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Los materiales de partida y diversos compuestos intermedios se pueden obtener de fuentes comerciales, preparar a partir de compuestos orgánicos disponibles en el mercado, o preparar usando métodos de síntesis bien conocidos.

15 Se exponen a continuación ejemplos representativos de métodos para preparar compuestos intermedios de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1



20 **Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-Fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3H-bencimidazol-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 H₂SO₄. Se añade ácido nítrico fumante (8,4 ml, 199 mmol) y la mezcla se agita suavemente. Se añade ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmol) en porciones de 5 g a lo largo de 90 minutos. La disolución amarilla parduzca oscura se agita durante 60 min, tiempo en el cual la reacción está completa. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de una mezcla hielo:agua y se extrae con éter dietílico (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 min, tiempo después del cual se filtra para dar 29 g (92%) de producto deseado limpio como un sólido amarillento: MS APCI (-) *m/z* 220 (M-1) detectado.

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

Se añade una disolución de hidróxido de amonio (~30% en agua) (35 ml, 271 mmol) a una disolución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2 (15 g, 67,8 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C con agitación. Tras la compleción de la adición de hidróxido de amonio la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente con agitación. Despues de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfria hasta 0 °C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es cercano a 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 (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para dar 14 g (95%) de producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 217 (M-1) detectado.

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

Se añade una disolución 2 M de TMS-diazometano en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmol) a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3 (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 ml de THF:MeOH 4:1 a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Tras la compleción de la adición, la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Despues de 0,5 h, el exceso de TMS-diazometano se destruye mediante la adición cuidadosa de ácido acético. Despues, la reacción se concentra a presión reducida y se seca a vacío para dar 1,95 g (92%) de producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 231 (M-1) detectado.

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

Se suspende en xilenos (60 ml) éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (12,0 g, 51,7 mmol) y se añade *ortho*-toluidina (55,2 ml, 517 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 36 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con una disolución 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 fritado, aclarando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) está casi limpia por HPLC. La segunda (1 litro) y tercera (1 litro) fracciones son sólo parcialmente puras. La primera fracción se concentra a presión reducida y se tritura con éter dietílico para dar 11,2 g (68%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo brillante: MS APCI (-) *m/z* 318 (M-1) detectado.

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

Se calientan éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico **5a** (1,57 g, 4,92 mmol), ácido fórmico (25 ml, 26,5 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (1,57 g, 2,95 mmol) en 25 ml de EtOH con agitación hasta 95 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se añaden 0,5 g de Pd(OH)₂/C al 20% y 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calienta hasta 95 °C con agitación. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite aclarando con EtOH. El filtrado se concentra a presión reducida hasta que el producto deseado precipita. El producto deseado se recoge por filtración. El filtrado se concentra de nuevo hasta que precipita más producto deseado. El producto se recoge por filtración. La concentración con EtOH, filtración de producto se repite varias veces. Se recuperan 1,09 g (74%) de producto deseado puro: MS APCI (+) *m/z* 300 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 298 (M-1) detectado.

Etapa F: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 8a

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico **7a** (2,00 g, 6,68 mmol) en una mezcla THF:MeOH 1:1 (60 ml) y se enfriá hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de NBS (1,20 g, 6,75 mmol) en THF:MeOH 1:1 (5 ml) seguido de una solución en MeOH (5 ml) de TsOH·H₂O (1,9 g, 10,0 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta 0 °C y luego, después de 1 h, se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de 16 h, se añade más NBS (0,12 g, 0,67 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución de Na₂S₂O₄ al 10%. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂S₂O₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con cloruro de metileno para dar 2,00 g (79%) de producto deseado puro: MS APCI (+) *m/z* 380, 378 (M+1, patrón Br) detectado.

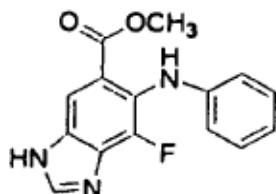
Etapa G: Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 10a

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico **8a** (63 mg, 0,167 mmol) en MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH al 20% (400 µl). Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta 0 °C y se añade gota a gota una disolución de HCl 1 N hasta que el pH es 2 a 3. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar 58 mg (95%) de producto deseado puro: MS APCI (+) *m/z* 366, 364 (M+1 patrón Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 364, 362 (M-1 patrón Br) detectado.

Etapa H: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico 11a

Se disuelve ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico **10a** (48 mg, 0,132 mmol) en THF:cloruro de metileno 1:1 (1 ml) y se añade base de Hünig (0,23 µl, 1,32 mmol) seguido de PyBOP (82 mg, 0,158 mmol). Después de unos minutos, se añade hidrocloruro de ciclopropilmetilhidroxilamina (20 mg, 0,158 mmol) (solicitud de patente internacional WO 0042022). Después de que la reacción está completa, la mezcla se reparte entre cloruro de metileno y una disolución saturada de NaHCO₃. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Después de la purificación por FCC (cromatografía de desarrollo rápido, por sus siglas en inglés) (eluida con cloruro de metileno:MeOH 20:1), se aíslan 25 mg (45%) de producto deseado puro: MS ESI (+) *m/z* 435, 433 (M+1 patrón Br) detectado; MS ESI (-) *m/z* 433, 431 (M-1 patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -134,05 (s).

Ejemplo 2

**Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico (27a)****Etapa A: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 26a**

- 5 El éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (23,48 g, 101,1 mmol), el producto del Ejemplo 1, Etapa C, se suspende en xilenos (125 ml) y se añade anilina (92 ml, 1011 mmol). La mezcla de reacción se agita a 125 °C durante 16 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y precipitan sólidos de la disolución. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con xilenos y después éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmol) de un sólido amarillo, que es producto deseado puro. El filtrado se concentra a presión reducida, se redissuelve en cloruro de metileno y se hace fluir con fuerza a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran a presión reducida para dar un sólido marrón que se tritura con éter dietílico para dar 5,47 g (17,91 mmol) de un sólido amarillo que es producto deseado puro. El rendimiento de producto combinado es 27,69 g (90%). MS APCI (-) *m/z* 304 (M-1) detectado.
- 10
- 20

Etapa B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico 27a

- 15 El éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (16,70 g, 54,71 mmol), ácido fórmico (250 ml, 6,63 mol) y Pd(OH)₂/C al 20% (9,00 g, 16,91 mmol) en etanol (250 ml) se agitan a 40 °C durante dos horas en atmósfera de N₂ y después a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite aclarando con acetato de etilo. El filtrado se concentra a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se tritura con éter dietílico para dar 13,47 g (86%) del producto deseado como un sólido de color marrón claro. MS APCI (+) *m/z* 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 284 (M-1) detectado.

Ejemplo 3

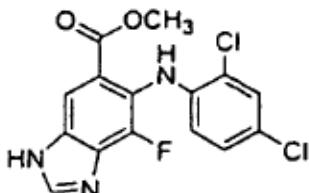
**Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (8b)****Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 28a**

- 25 Se disuelve éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico **27a** (4,99 g, 17,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (275 ml). Se añade en forma sólida N-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio. Después, la mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, una vez con salmuera y después se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 6,38 g (100%) del producto deseado como un sólido de color marrón claro. MS ESI (+) *m/z* 364, 366 (M+, patrón Br) detectado.
- 30

Etapa B: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 8b

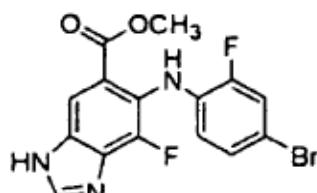
- 35 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **28a** (6,38 g, 17,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (275 ml). Se añade en forma sólida N-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ hasta que la reacción está completa (5-6 días). La mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio para dar una suspensión. Los sólidos resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y éter dietílico y se secan a presión reducida para dar 6,07 g (87%) del producto deseado como un sólido beis. MS ESI (+) *m/z* 398, 400 (M+, patrón Br) detectado.
- 40

Ejemplo 4

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

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico **27a** (1,00 g, 3,51 mmol) en 5 tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 ml) y se enfriá hasta -78 °C en atmósfera de N₂. Se añade TsOH·H₂O (3,00 g, 10,50 mmol) seguido de N-clorosuccinimida (0,95 g, 7,08 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta 0 °C para dar una disolución y después, 30 minutos más tarde, se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la reacción está completa. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución acuosa saturada de bisulfito de sodio y se diluye con acetato de etilo y agua y se separan 10 las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con cloruro de metileno para dar un sólido blanco que se recoge por filtración para dar 1,05 g (85%) del producto deseado puro. MS ESI (+) *m/z* 355, 357 (M⁺, patrón Cl) detectado.

Ejemplo 5

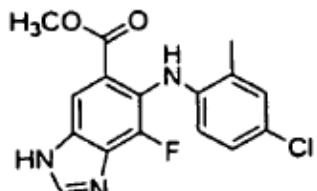
**Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (8d)***Etapa A: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b*

Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (1,50 g, 6,46 mmol) en xileno (7,5 ml) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 ml, 64,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 140 °C en atmósfera de N₂. 20 Después de agitar durante 6 días, la reacción está completa. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1 l) para dar un filtrado naranja. El filtrado se concentra a sequedad y después se tritura con éter dietílico para dar un sólido amarillo brillante. Se repite la trituración. El sólido amarillo se recoge para dar 1,08 g (52%) del producto deseado puro. MS APCI (-) *m/z* 322 (M-1) detectado.

Etapa B: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 8d

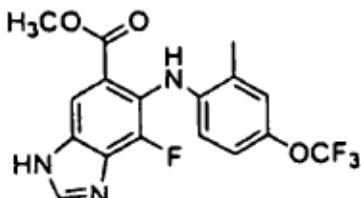
El éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico **5b** es convertido mediante los procedimientos de reducción/ciclización y bromación ya descritos para dar el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (M⁺, Patrón Br) detectado.

Ejemplo 6

**Éster metílico del ácido 6-(4-chloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (8e)**

El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico **7a** es convertido por el procedimiento ya descrito para la bromación, excepto que se usa N-clorosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida, para dar el producto deseado. MS ESI (+) *m/z* 334, 336 (M⁺, patrón Cl) detectado.

Ejemplo 7

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

- 5 Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (0,50 g, 2,15 mmol) en xilenos (3 ml) y se añade 2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 5,23 mmol). La mezcla de reacción se agita a 140 °C en atmósfera de N₂. Después de agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla de material de partida y producto. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se añaden éter dietílico y HCl acuoso al 10% y se separan las capas. La fase acuosa se extrae con tres porciones de éter dietílico. Las capas de éter dietílico combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo se redissuelve en cloruro de metileno y se hace fluir con fuerza a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. El filtrado se concentra a presión reducida para dar un sólido amarillo brillante. El sólido se lava con éter dietílico y el filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica adicionalmente por FCC (eluyendo con 100% de cloruro de metileno) para dar 0,39 g (45%) del producto deseado puro como un sólido amarillo. MS APCI (-) *m/z* 402 (M-1) detectado.
- 10
- 15

Etapa B. Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 8f

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

20 Ejemplo 8

Preparación de hidroxilaminas

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

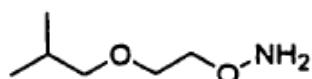
(i) O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina**Etapa A: 2-(2-metoxi-ethoxy)-isoindol-1,3-diona**

- 25 Se añade DEAD (10 ml, 63 mmol) a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 ml, 63 mmol), PPh₃ (17 g, 63 mmol), y N-hidroxifaltimida (10 g, 62 mmol) en THF (170 ml). La disolución naranja resultante se agita 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y los sólidos se filtran lavando con CHCl₃. El filtrado se concentra de nuevo, y los sólidos se filtran lavando con CHCl₃. Este procedimiento se repite hasta que no se forma precipitado. Los sólidos amarillentos finales se recristalizan a partir de EtOH para dar el producto deseado (7,7 g, 55%).
- 30

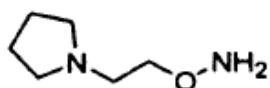
Etapa B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina

- 35 A una disolución de 2-(2-metoxi-ethoxy)-isoindol-1,3-diona (7,7 g, 35 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se añade metilhidrazina (2,0 ml, 36 mmol). La disolución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos blancos se separan por filtración. El disolvente se retira por destilación cuidadosamente a presión reducida, después el concentrado se destila a vacío (2,67 kPa (20 Torr), 57-58 °C) para proporcionar el producto deseado (2,2 g, 68%).

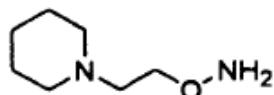
(ii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describió anteriormente usando los alcoholes apropiados. Los compuestos intermedios de isoindol-1,3-diona se purifican por cromatografía de desarrollo rápido.



- 40 O-(2-Isobutoxi-ethyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.



O-(2-Pirrolidin-1-il-ethyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.



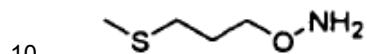
- 5 O-(2-Piperidin-1-il-ethyl)-hidroxilamina, se purifica por destilación de Kugelrohr (temperatura de cámara 140 °C, 133,32 Pa (1 Torr)).



O-(2-Metilsulfanil-ethyl)-hidroxilamina, se purifica por destilación a vacío (76-78 °C, 2,67 kPa (20 Torr)).

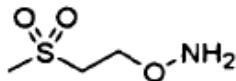


O-(2-Fenilsulfanil-ethyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.

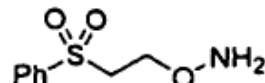


O-(3-Metilsulfanil-propyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.

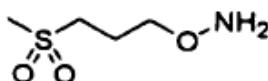
(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir de la isoindol-1,3-diona apropiada por oxidación usando oxona (*Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287), y después desprotección como se describió anteriormente.



- 15 O-(2-Metanosulfonil-ethyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.



O-(2-Bencenosulfonil-ethyl)-hidroxilamina, se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (1% de MeOH en CH2Cl2).

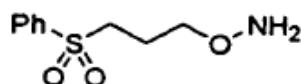


- 20 O-(3-Metanosulfonil-propyl)-hidroxilamina, se usa directamente sin purificación.



O-(3-Fenilsulfanil-propyl)-hidroxilamina, se prepara a partir de PhSCH2CH2CH2Br y N-hidroxiftalimida por el procedimiento de la solicitud de patente internacional WO 0018790, y después se desprotege por el procedimiento descrito anteriormente y se usa directamente sin purificación.

- 25 (iv)



O-(3-Bencenosulfonil-propyl)-hidroxilamina, se prepara a partir de la isoindol-1,3-diona anterior mediante su oxidación con oxona seguido de desprotección como se describió anteriormente, y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (100% de CH2Cl2 a 2% de MeOH en CH2Cl2).

(v) Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etyl)-hidroxilamina

Etapa A: Hidrobromuro de O-(2-bromo-etyl)-hidroxilamina

Se prepara 2-(2-bromo-etoxy)-hidroxilamina a partir de 1,2-dibromoetano y N-hidroxiftalimida como se describe en la solicitud de patente internacional WO 0018790, y se somete después al procedimiento en *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1604 para dar el producto deseado.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etoxy)-carbámico

A una disolución de hidrobromuro de O-(2-bromo-etyl)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (110 mg, 0,49 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente se añade Et_3N (0,08 ml, 0,56 mmol). La suspensión resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc , se lava con HCl ac. 1 N y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (100% de CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (81 mg, 75%).

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxy)-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etoxy)-carbámico (252 mg, 1,05 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añade morfolina (0,14 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 7 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc , y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (2% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) *m/z* 247 detectado.

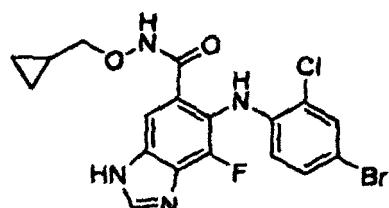
Etapa D: Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etyl)-hidroxilamina

A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxy)-carbámico (118 mg, 0,48 mmol) en MeOH (1 ml) se añade una disolución en dioxano de HCl 4 M (2,4 ml, 9,60 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de HCl adicional (2,4 ml) seguido de agitación durante 4 h, la mezcla de reacción se concentra a vacío para dar sólidos amarillos (82 mg, 78%).

(vi) Los compuestos 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-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-hidroxilamina; O-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y O-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

(vii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describe en la solicitud de patente internacional WO 0206213: O-(2-viniloxi-etyl)-hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-metil-propan-2-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; y éster terc-butílico del ácido (2-aminooxi-etyl)-metil-carbámico.

Ejemplo 9

**Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11b)**

Etapa A: Éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico 5b

Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (2,00 g, 8,62 mmol) en xilenos (15 ml) y se añade 2-cloroanilina (9,06 ml, 86,15 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 140 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 6 días, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lava con agua, una disolución de HCl al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura con éter dietílico, dos veces, para dar 0,35 g (12%) de producto deseado puro como un sólido parduzco.

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

Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico **5b** (0,30 g, 0,88 mmol) en AcOH (5 ml) y se añade polvo de cinc (0,29 g, 4,42 mmol). Después de 15 minutos, la reacción está completa. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. El filtrado se lava con agua, NaHCO_3 saturado, K_2CO_3 al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida para dar

0,13 g (48%) de producto deseado puro como una espuma marrón blanquecina.

Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 7b

Se suspende éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico **6a** (0,125 g, 0,404 mmol) en EtOH (2 ml) y se añade acetato de formamidina (63 mg, 0,605 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo.

- 5 Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfria hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, NaHCO₃ saturado, K₂CO₃ al 10% y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para dar 0,109 g (85%) de producto deseado puro.

Etapa D: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 8b

10 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **7b** (55 mg, 0,172 mmol) en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se enfria hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade TsOH·H₂O (49 mg, 0,258 mmol) seguido de NBS (31 mg, 0,174 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta 0 °C y después, 2 horas más tarde, se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de Na₂S₂O₃ al 10% y se diluye con acetato de etilo y agua. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El producto bruto se tritura con cloruro de metileno para dar 58 mg (85%) de producto deseado puro como un sólido de color marrón claro.

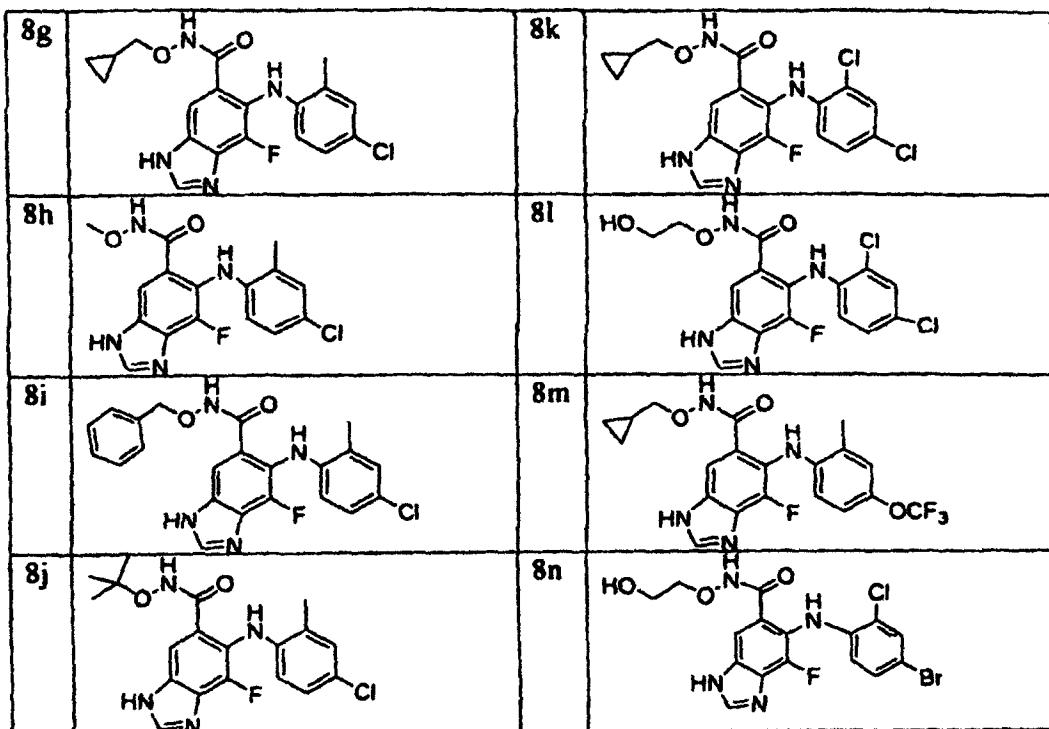
Etapa E: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10b

20 Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (58 mg, 0,146 mmol) en EtOH (2 ml) y se añade 1 ml de NaOH 2 N. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, agua y una disolución de HCl al 10%. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La trituración con MeOH da 22 mg (39%) de producto deseado puro.

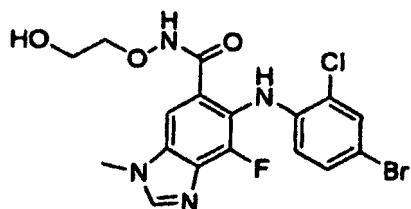
Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11b)

25 Se disuelve el ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10b** (22 mg, 0,057 mmol) en DMF (1 ml) y se añade HOBt (9 mg, 0,062 mmol) seguido de trietilamina (18 µl, 0,132 mmol). Se añade hidrocloruro de ciclopropilmetilhidroxilamina (8 mg, 0,062 mmol) seguido de EDCI (14 mg, 0,074 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa orgánica se lava con NH₄Cl saturado, salmuera, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para dar 23 mg (89%) de producto deseado puro. MS APCI (+) *m/z* 455, 453 (M+ patrón Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 453, 451 (M- patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -132,95 (s).

30 Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 1 y en este Ejemplo 9 usando el ácido carboxílico apropiado y la hidroxilamina apropiada:



Ejemplo 10



(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (29c)

Etapa A. Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 9a y éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (150 mg, 0,38 mmol), yodometano (28 μ l, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) 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_2SO_4). La cromatografía de desarrollo rápido en columna (cloruro de metileno/acetato de etilo 20:1) proporciona 56 mg (36%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **9a**, más móvil, como un sólido blanco. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -133,5 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (M+, patrón Br) detectado. También se aíslan 54 mg (35%) de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico como un sólido blanco. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -139,9 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (M+, patrón Br) detectado.

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

20 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **9a** (56 mg, 0,14 mmol) en THF/agua 2:1 (3 ml) y se añade NaOH (0,55 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,55 mmol). Despues de agitar durante dos horas, la reacción se reduce a un cuarto del volumen inicial por medio de evaporación rotatoria y el resto se diluye hasta 50 ml con agua. La disolución acuosa se acidifica hasta 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_2SO_4) y se concentra a presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) de ácido carboxílico puro como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 397, 398 (M^+ , patrón Br) detectado.

25

Etapa C: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 29a

Se disuelven ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10c** (2,00 g, 5,0 mmol), O-(2-viniloxi-etyl)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmol), HOBr (0,88 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,61 ml, 2, 3 mmol)

5 y EDCI (1,3 g, 6,5 mmol) en dimetilformamida (52 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida hasta un sólido blanquecino. La trituración del sólido con éter dietílico proporciona 2,18 g (90%) de producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 483, 485 (M+, patrón Br) detectado.

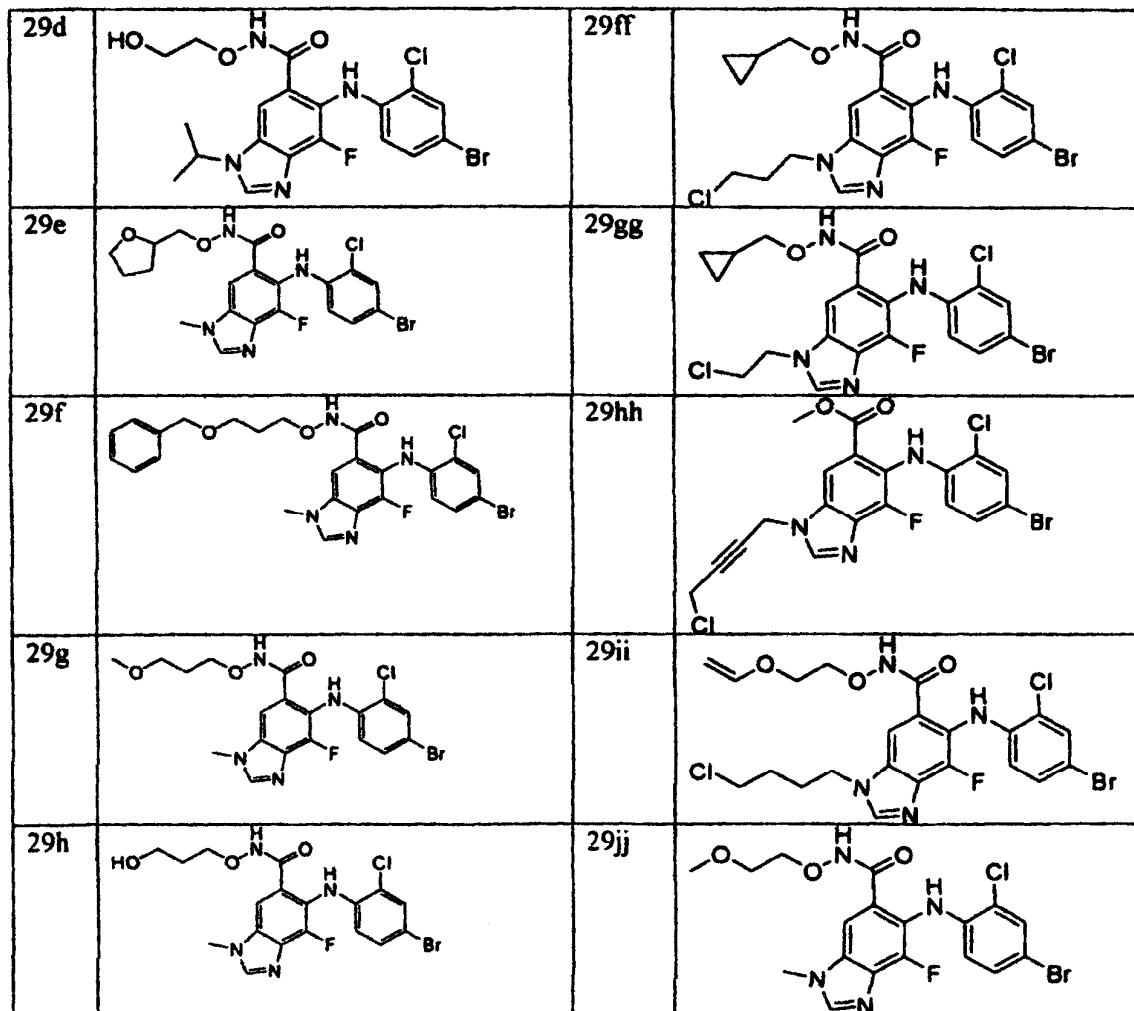
10 **Etapa D: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 29c**

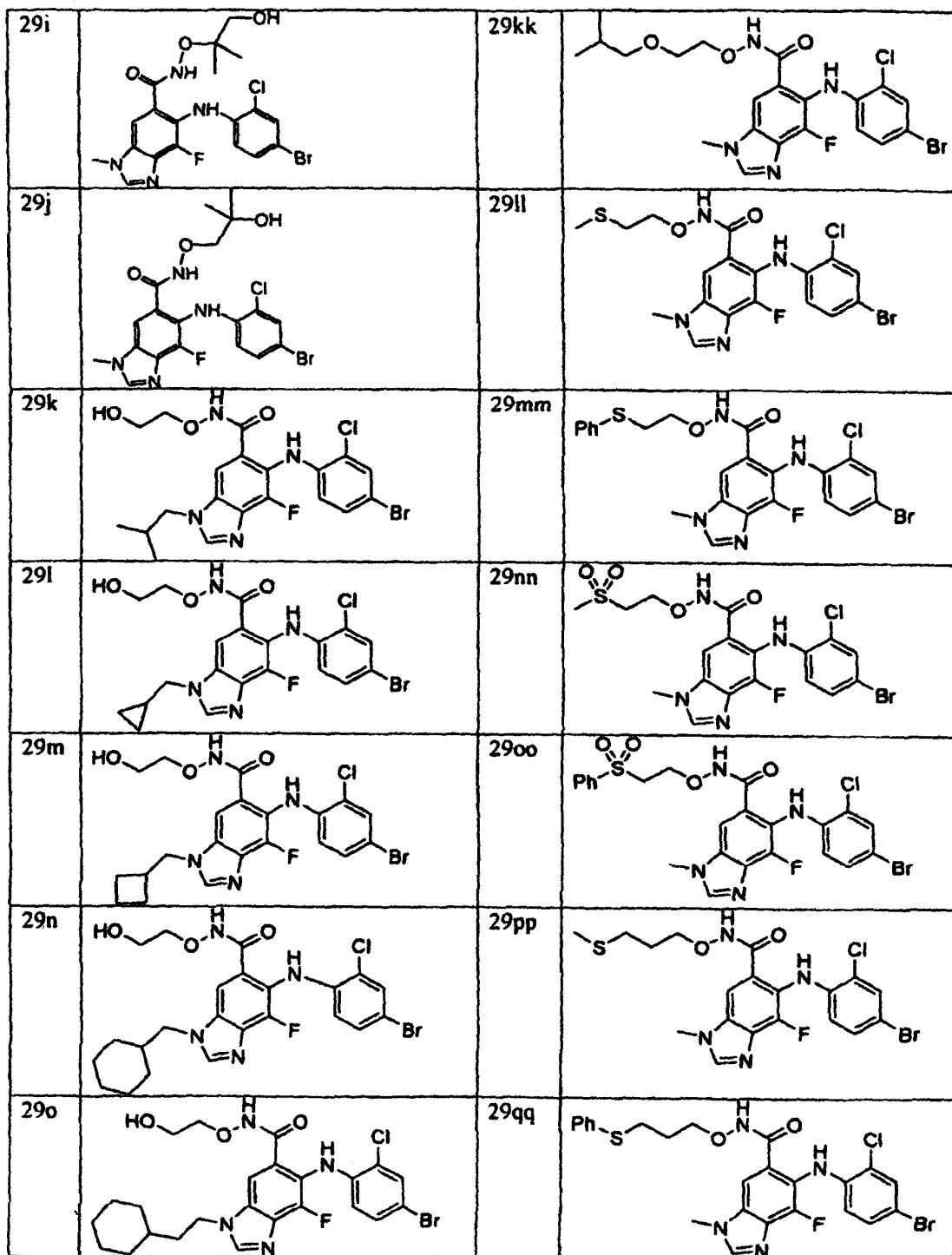
Se añade ácido clorhídrico (14 ml, disolución acuosa 1,0 M, 14 mmol) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **29a** (2,18 g, 4,50 mmol) en etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra a

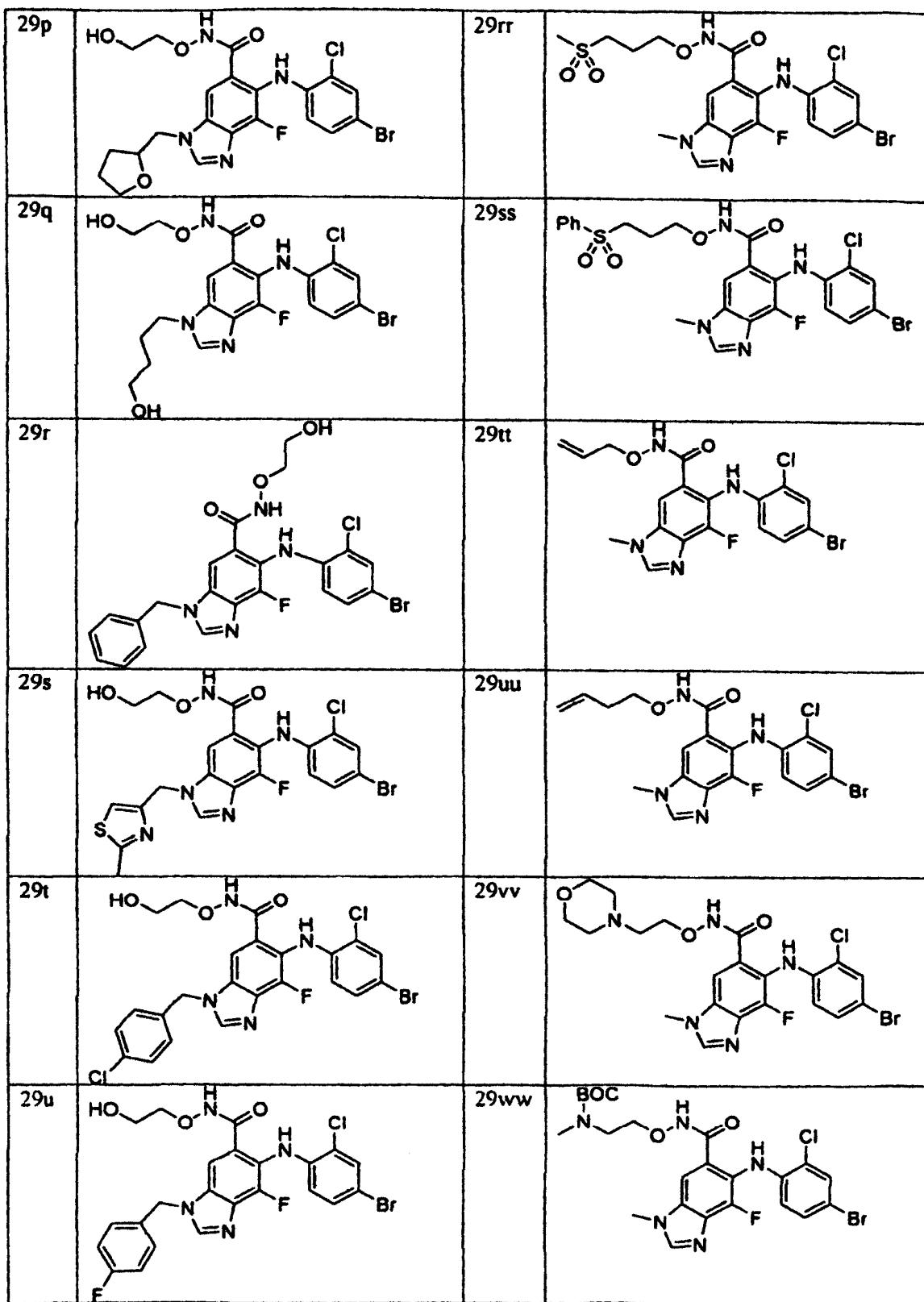
15 sequedad por evaporación rotatoria y los sólidos se reparten entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 (3x), los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), y se concentran para proporcionar 2,11 g (100%) de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 457, 459 (M+, patrón Br) detectado. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, MeOH-d_4) -133,68 (s).

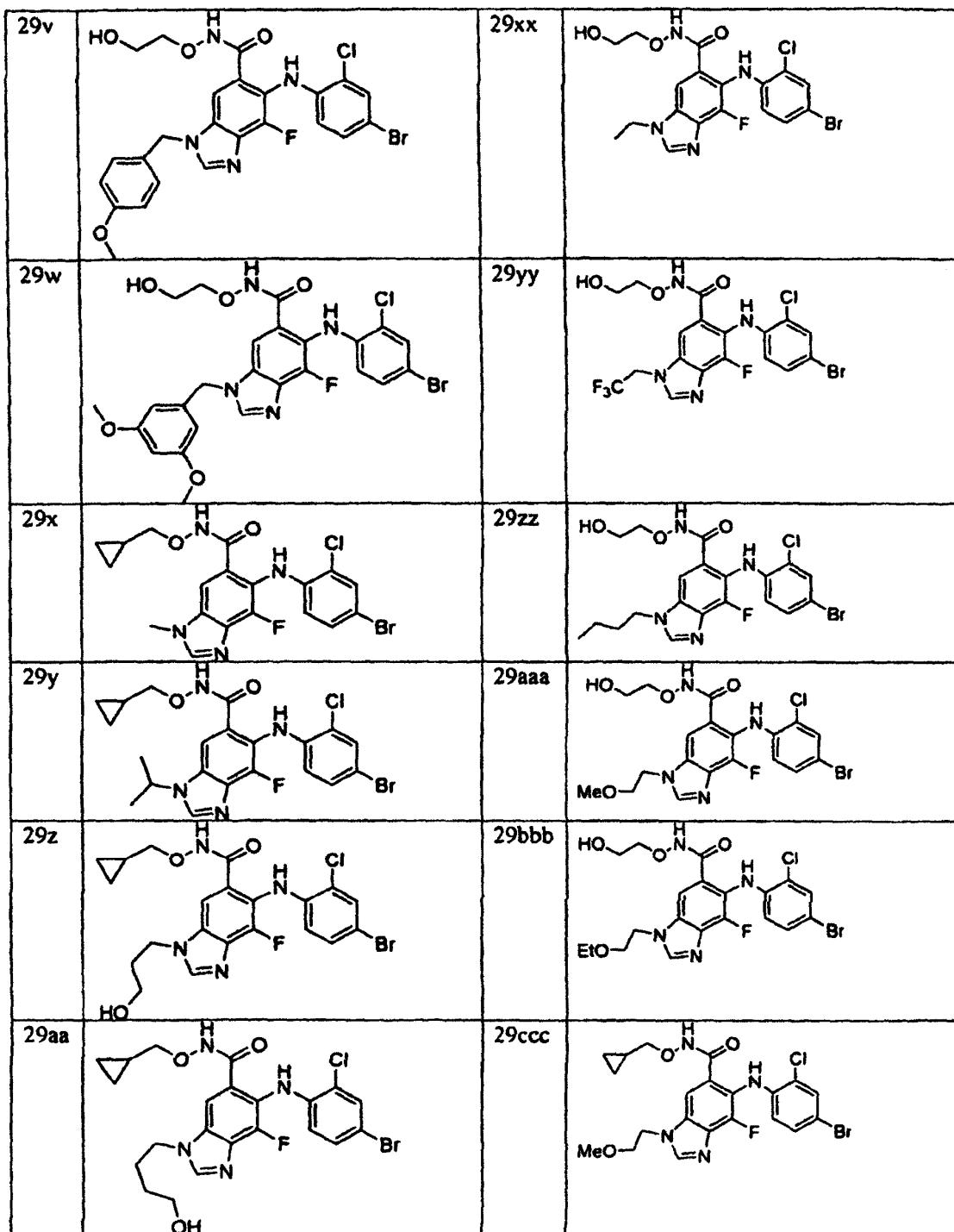
20 Ejemplo 11

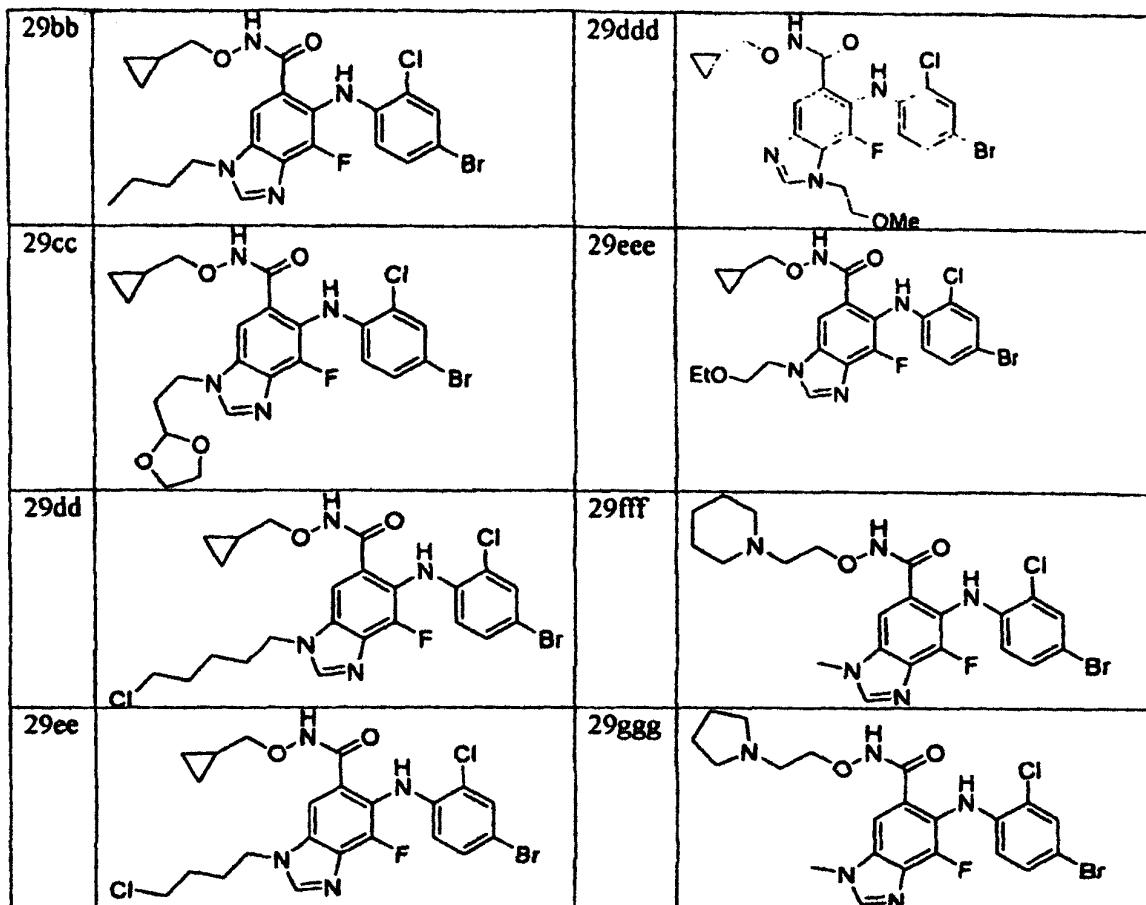
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 usando el éster metílico **8b** y el agente de alquilación apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):











Ejemplo 12

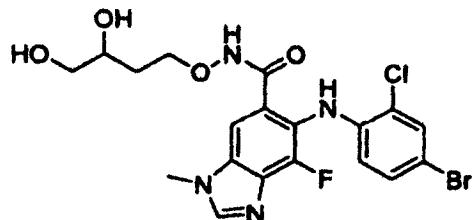


5 **(2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (29hhh)**

A una disolución de alilioxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **29tt** (20 mg, 0,04 mmol) en 0,50 ml de tetrahidrofurano/agua 4:1 se añade OsO₄ (41 µl, disolución 0,054 M en *t*-BuOH, 0,002 mmol) seguido de NMO (7 mg, 0,06 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante ocho horas, tiempo después del cual el análisis por HPLC mostró la completa conversión al producto.

10 Después, la disolución se agita con NaHSO₃ saturado y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄). La purificación por FCC (DCM → 20:1 DCM/MeOH) proporcionó 16 mg de producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 487, 489 (M⁺, patrón Br) detectado.

Ejemplo 13



(3,4-dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (29uu)

- 5 Se somete but-3-eniloxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **29uu** al método de dihidroxilación descrito en el Ejemplo 12. MS APCI (+) *m/z* 501, 503 (M+, patrón Br) detectado.

Ejemplo 14

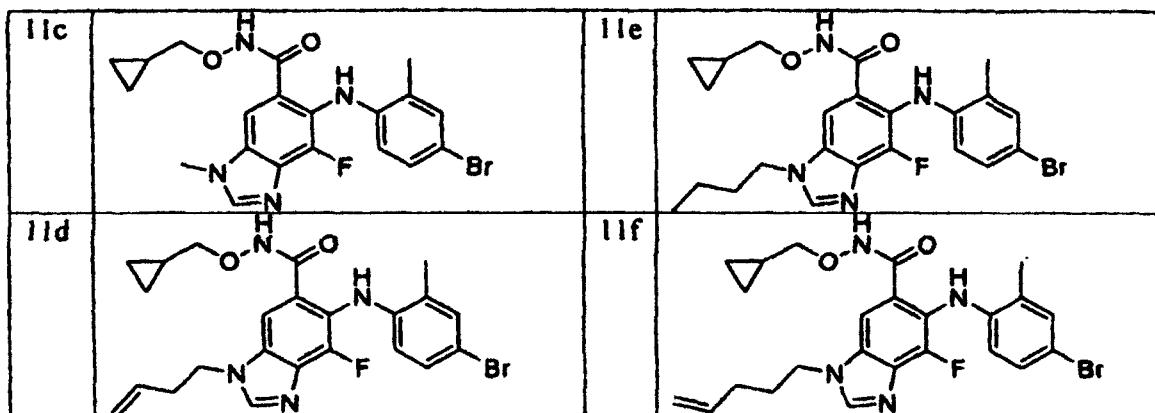


- 10 **(2-metilamino-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico, sal de TFA (29jjj)**

Preparada a partir de éster terc-butílico del ácido (2-[[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carbonil]-aminoxy]-etilo)-metil-carbámico **29ww** por desprotección con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (M+, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -77,41 (s, 3F), -134,79 (s, 1F).

Ejemplo 15

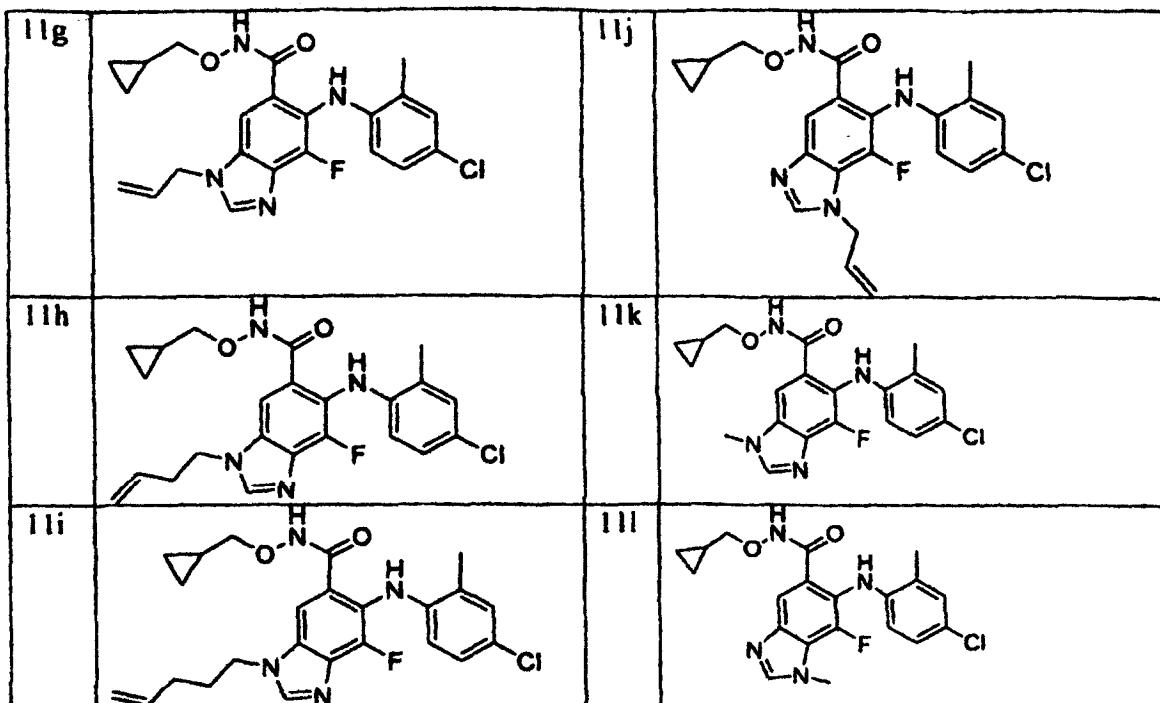
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 usando el éster metílico **8a** y el agente de alquilación apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):



20

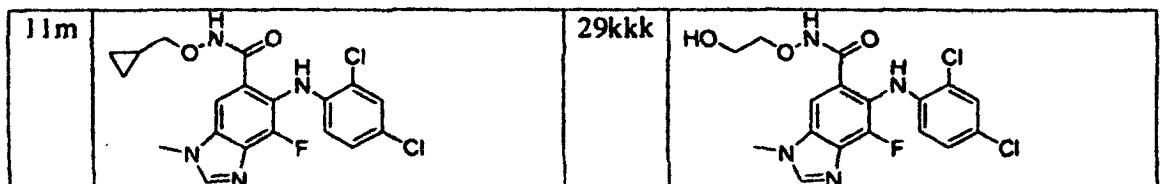
Ejemplo 16

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



Ejemplo 17

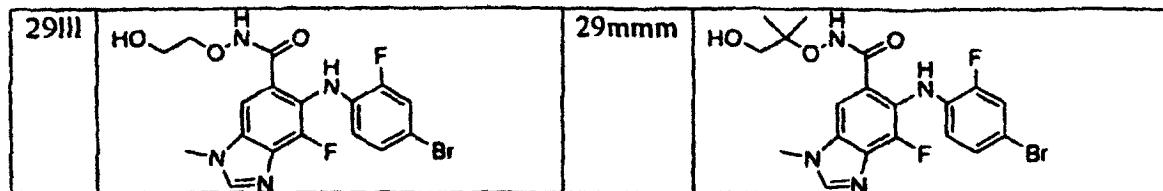
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 usando el éster metílico **8c** y el agente de alquilación apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):



5

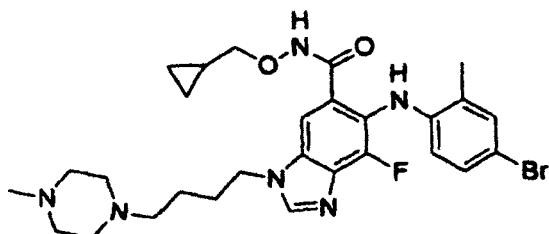
Ejemplo 18

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 usando el éster metílico **8d** y el agente de alquilación apropiado (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C):



10

Ejemplo 19



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11o)

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

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-bencimidazol-5-carboxílico **8a** (0,915 g, 2,419 mmol) en DMF (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añaden bromopenteno (0,430 ml, 3,629 mmol) y K_2CO_3 (0,502 g, 3,629 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C. Despues de 1 hora, la mezcla de reacción se enfria hasta la 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 N3 y N1 se separan por cromatografía de desarrollo rápido en columna, eluida con cloruro de metileno:acetato de etilo 20:1. La separación completa de los isómeros se obtiene realizando dos separaciones cromatográficas. El producto de R_f más alto es el producto N3 **9b**, mientras que el producto de R_f más bajo es el producto N1. La recuperación del producto N3 **9b** es 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1, patrón Br) detectado. La recuperación del producto N1 fue 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1, patrón Br) detectado.

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

20 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **9b** en THF:MeOH 1:1 (10 ml) y se añade una disolución de NaOH 1 N (2,3 ml). Despues de 5 h, los disolventes orgánicos se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con agua y 100 ml de THF:acetato de etilo 1:1. Se separan las capas 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%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo claro.

25 *Etapa C: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11f*

30 Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10d** (0,390 g, 0,902 mmol) en THF:cloruro de metileno 1:1 (6 ml) y se añade base de Hünig (0,346 ml, 1,985 mmol) seguido de PyBOP (0,563 g, 1,083 mmol). Despues de 10 minutos, se añade hidrocloruro de ciclopropilmetilhidroxilamina (0,134 g, 1,083 mmol). Despues de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,1 N, $NaHCO_3$ saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo amarillo bruto se purifica por FCC eluida con acetato de etilo para dar 0,315 g (70%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 503, 501 (M+1, patrón Br) detectado.

35 *Etapa D: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11m*

40 Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11f** (0,307 g, 0,612 mmol) en THF:agua 4:1 (8 ml) y se añaden 1,134 ml (0,061 mmol) de una disolución de OsO_4 0,054 M en *t*-BuOH seguido de NMO (0,093 g, 0,796 mmol). Despues de 5 h, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución de $NaHS_2O_3$ al 10%. Despues de 10 min, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite aclarando con acetato de etilo y cloruro de metileno. El filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,01 N y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica por FCC eluida con acetato de etilo:MeOH 9:1 para dar 0,244 g (74%) de producto deseado puro.

45 *Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11n*

A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11m** (0,244 g, 0,456 mmol), THF (5 ml) y tampón fosfato de pH 7 (3 ml) se añade peryodato de sodio (0,195 g, 0,911 mmol). Despues de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de

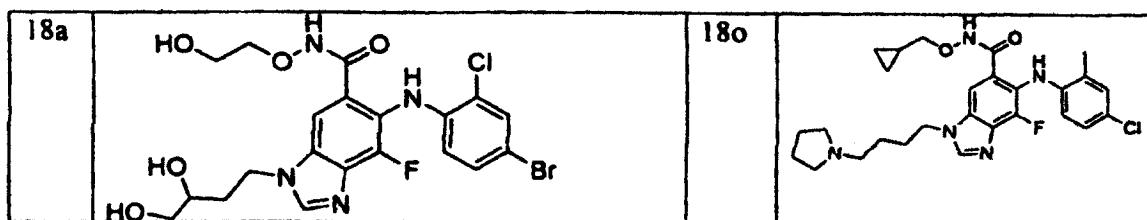
etilo y se lava con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar un sólido naranja. La purificación por FCC eluida con cloruro de metileno:MeOH 4:1 da 0,189 g (82%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 505, 503 (M+1, patrón Br) detectado; MS APCI (-) m/z 503, 501 (M-1, patrón Br) detectado.

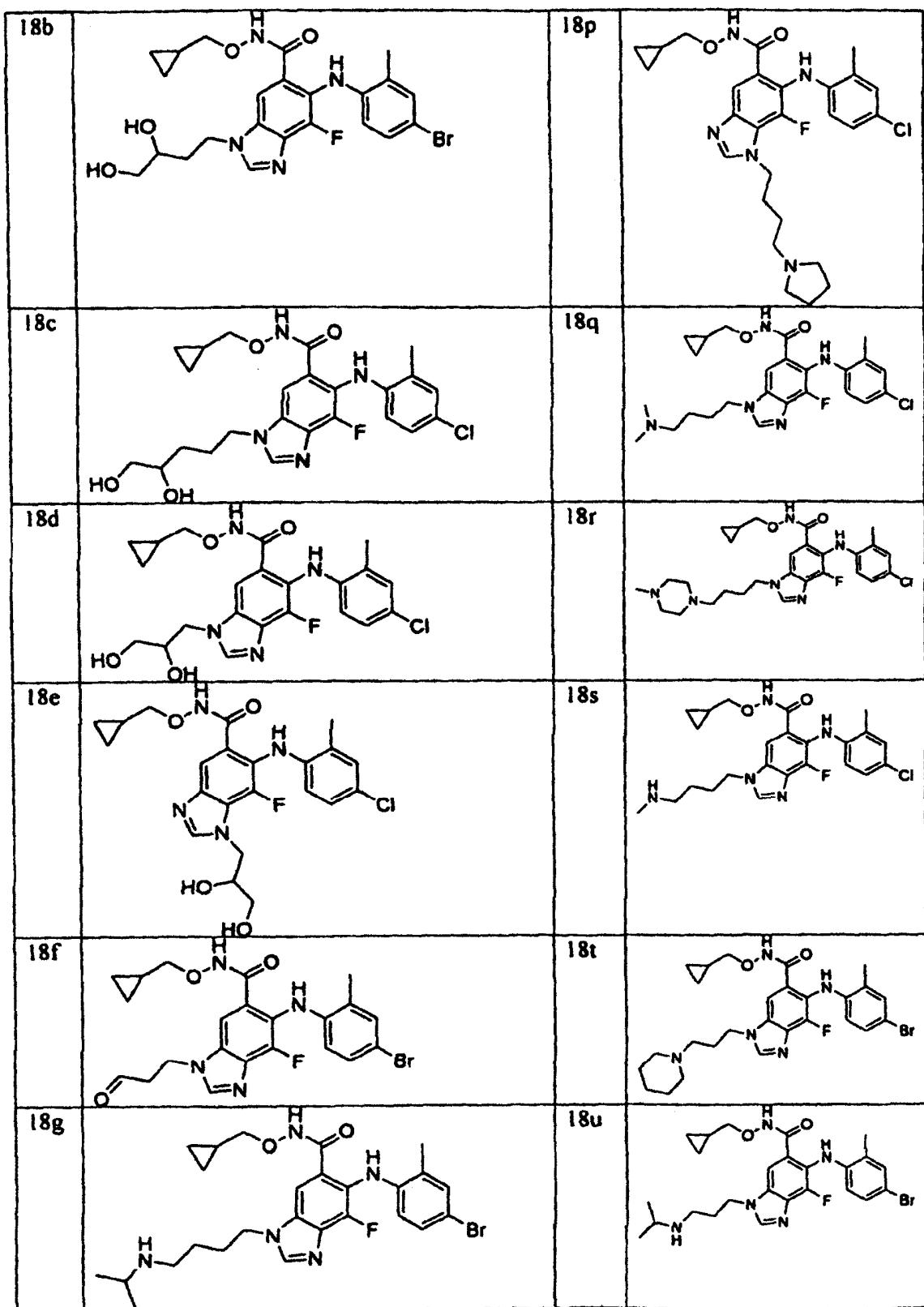
5 *Etapa F: Ciclopropilmetoxy-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11o*

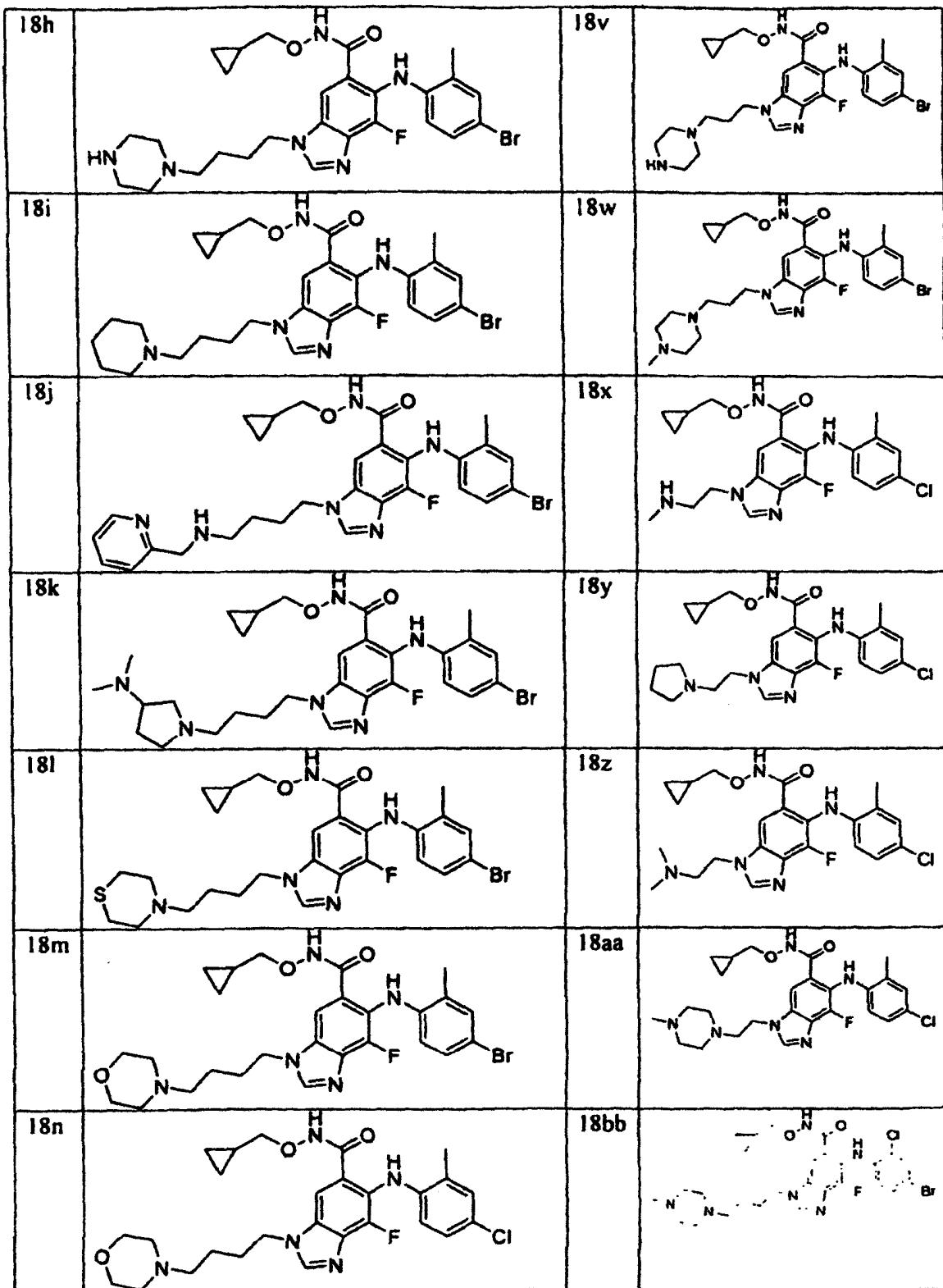
Se disuelve ciclopropilmetoxy-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11n** (15 mg, 0,030 mmol) en MeCN (500 μl) y se añade metilpiperazina (10 μl , 0,089 mmol) seguido de AcOH (5 μl , 0,089 mmol). Despues de 5 min, se añade triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (12 mg, 0,045 mmol). Despues de 5 min, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar 12 mg (69%) de producto deseado puro como un sólido blanco. MS APCI (-) m/z 587, 585 (M-1, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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

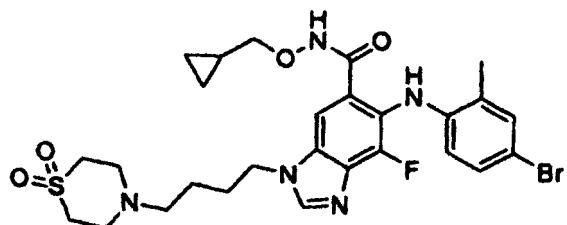
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 19 usando el bencimidazol sustituido con alquenilo apropiado y la amina apropiada en la aminación reductiva (etapa F):







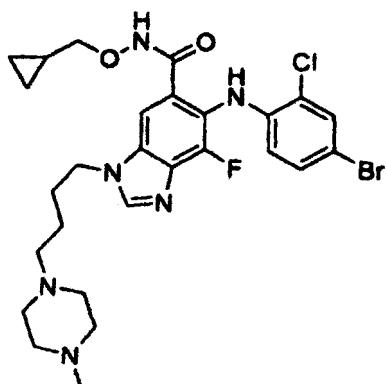
Ejemplo 21



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-butil]-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (18cc)

- 5 A una disolución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **18i** (8 mg, 0,014 mmol) en agua/acetona/MeOH 1:1:1 (1 ml) se añade NMO (1,6 mg, 0,014 mmol) y tetróxido de osmio (250 µl, disolución 0,054 M en *t*-BuOH, 0,014 mmol). Después de agitar durante 24 horas, la disolución se diluye con tiosulfato de sodio saturado, se agita durante 10 minutos y se diluye con acetato de etilo. La disolución se lava con salmuera (2x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida hasta un sólido gris. La FCC (diclorometano/metanol 10:1) proporciona 6 mg (71%) de producto deseado como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 622, 624 (M^+ , patrón Br) detectado.
- 10

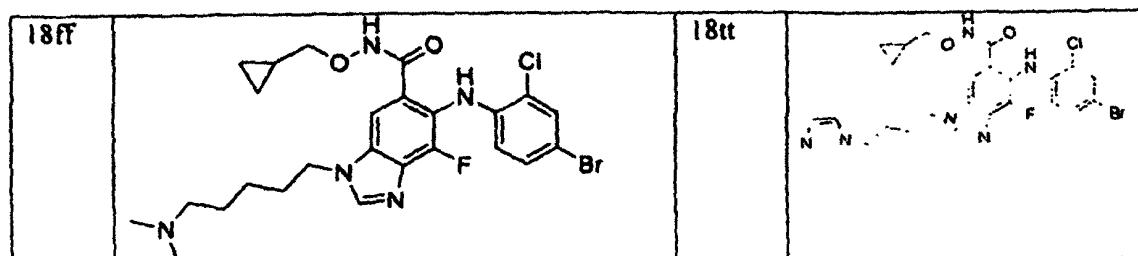
Ejemplo 22

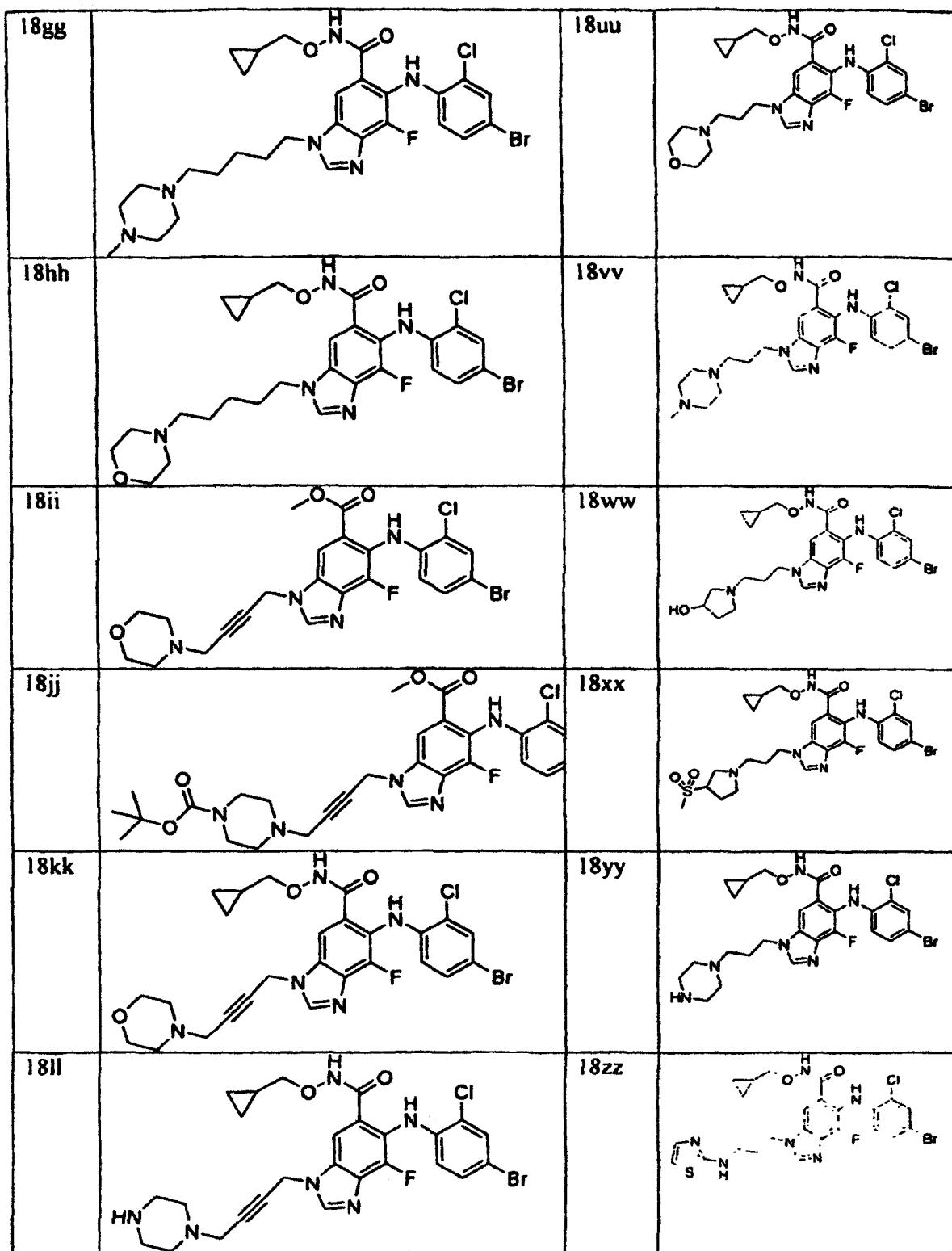


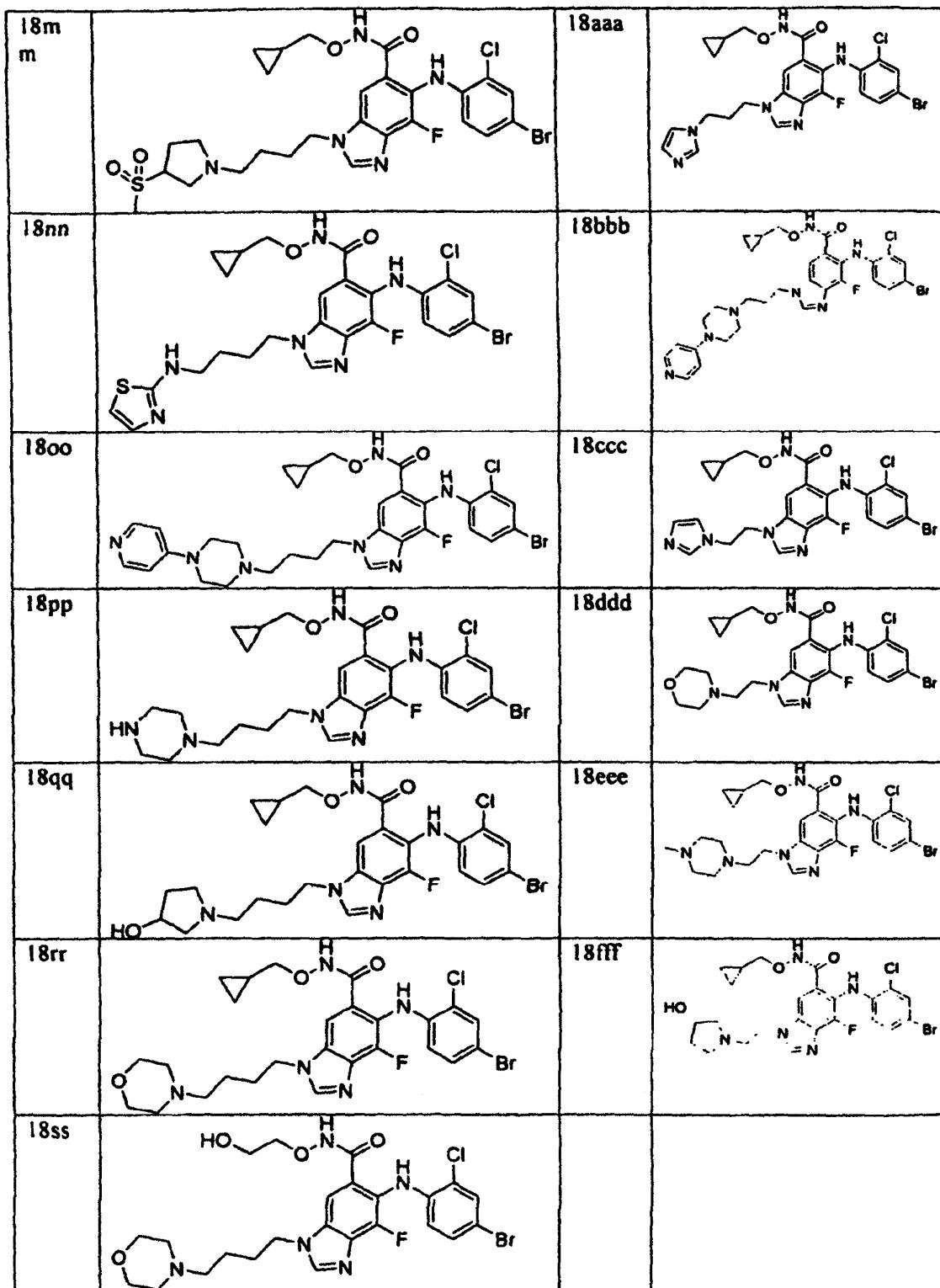
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-bencimidazol-5-carboxílico (18dd)

- 15 Una disolución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butil)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **18ee** (10 mg, 0,018 mmol), yoduro de sodio (14 mg, 0,092 mmol), y 1-metil-piperazina (10 µl, 0,092 mmol) 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_2SO_4) y se concentra a presión reducida hasta un aceite amarillo. La cromatografía de desarrollo rápido en columna (diclorometano/metanol 1:1 seguido de metanol seguido de metanol/triethylamina 20:1) da el producto limpio (8 mg, 72%) como una espuma blanquecina. MS ESI (+) *m/z* 607, 609 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 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).
- 20
- 25 Ejemplo 23

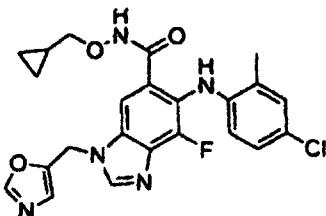
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el Ejemplo 22, usando una amina y cloruro de alquilo primario apropiados.







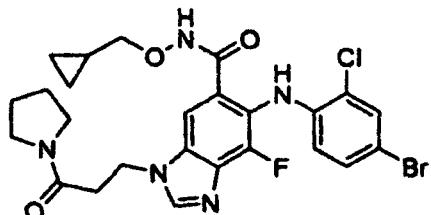
Ejemplo 24



Cyclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-oxazol-5-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (18ggg)

- 5 Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmol) en metanol (2 ml). Se añaden carbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmol) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 16 horas en atmósfera de N₂, después 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 reextraen con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía de desarrollo rápido en columna (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,011 g (50%) del producto deseado. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (M⁺, patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s a, 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 a, 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) -134,54 (s).
- 10
- 15

Ejemplo 25



Cyclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (18hhh)

- 20 **Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etyl)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico**

Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (0,50 g, 1,25 mmol) en DMF (8 ml) en atmósfera de N₂ y se añade K₂CO₃ (0,26 g, 1,88 mmol) seguido de acrilato de t-butilo (1,84 ml, 12,54 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C con agitación. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna eluida con cloruro de metileno:acetato de etilo 19:1 da 0,41 g (62%) del producto deseado.

- 25 **Etapa B: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etyl)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico, sal de TFA**

30 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etyl)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) y se añade TFA (0,5 ml). Después de 45 min, la mezcla de reacción se concentra a sequedad para dar 0,49 g (88%) del producto deseado. LC/MS ESI (+) *m/z* 472, 470 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

- 35 **Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico**

40 A una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etyl)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,8 ml) se añade HOEt-H₂O (24 mg, 0,16 mmol), Et₃N (0,043 ml, 0,31 mmol), pirrolidina (0,011 ml, 0,13 mmol), y EDCI (34 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La disolución amarilla resultante se agita 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y

agua, se lava con NH_4Cl ac. sat., salmuera, NaHCO_3 ac. sat., y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (3% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 45 mg (67%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 523, 525 (M^+ , patrón Br) detectado.

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

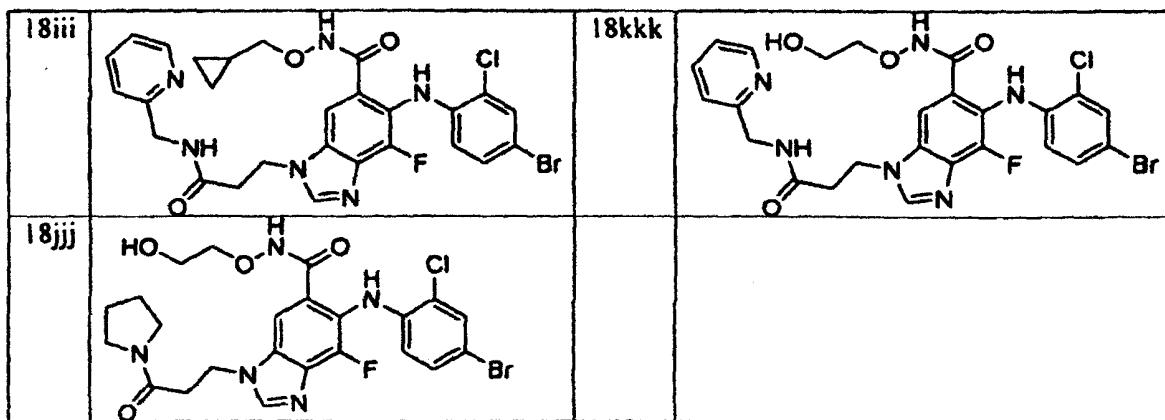
A una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ml/0,75 ml) se añaden 0,20 ml (0,20 mmol) de LiOH ac. 1 N a temperatura ambiente. La disolución resultante se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se acidifica con HCl ac. 1 N ($\text{pH} \sim 2$ a 3) y se diluye con EtOAc . La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar un producto bruto (42 mg) que se usa directamente sin purificación adicional.

10 *Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 18hhh*

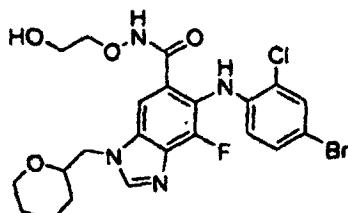
15 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico e hidrocloruro de *O*-ciclopropilmetil-hidroxilamina por el procedimiento de acoplamiento estándar descrito en la Etapa A: MS APCI (+) m/z 578, 580 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -132,94 (s, 1F).

Ejemplo 26

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



Ejemplo 27



25 *(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11p)*

Etapa A: Ester metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11q

30 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (0,25 g, 0,63 mmol) en N,N -dimetilformamida (5 ml). Se añaden 2-bromometil-tetrahidro-pirano (0,34 g, 1,88 mmol) y carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión

reducida. El residuo sólido resultante se tritura con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido (regiosómero N3 por NMR) y un filtrado amarillo (mezcla de regiosómeros N1 y N3 por NMR). Los sólidos se recogen y se lavan con éter dietílico para dar 0,12 g (37%) del producto regiosomérico N3 deseado como un sólido amarillo pálido. MS ESI (+) *m/z* 496, 498 (M+, patrón Br) detectado.

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

Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11q** en tetrahidrofurano:agua 4:1 (2,5 ml) y se añade LiOH ac. 1 M (2,5 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción es homogénea y la reacción está completa.

10 La mezcla de reacción se enfria hasta 0 °C, se diluye con agua y se añade gota a gota HCl acuoso 2 M hasta que el pH de la disolución 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 se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 0,11 g (100%) del producto deseado puro como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 482, 484 (M+, patrón Br) detectado.

15 *Etapa C: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11s*

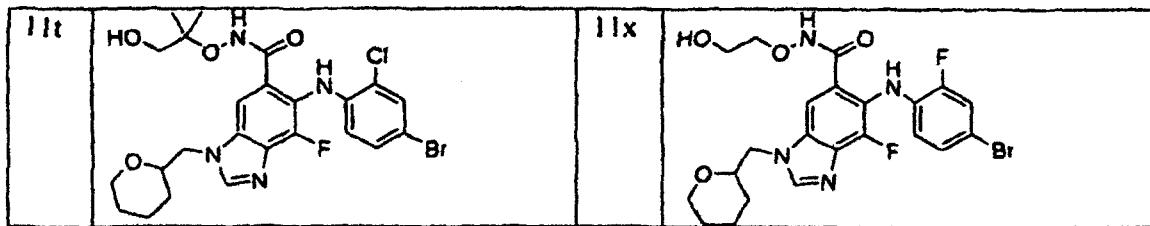
Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11r** (0,11 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añaden HOBT (0,037 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,094 ml, 0,68 mmol). Despues se añaden O-(2-viniloxi-etyl)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmol) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ hasta que la HPLC muestra que la reacción está completa (2-3 días). La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,039 g (79%) del producto deseado puro como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 567, 569 (M+, patrón Br) detectado.

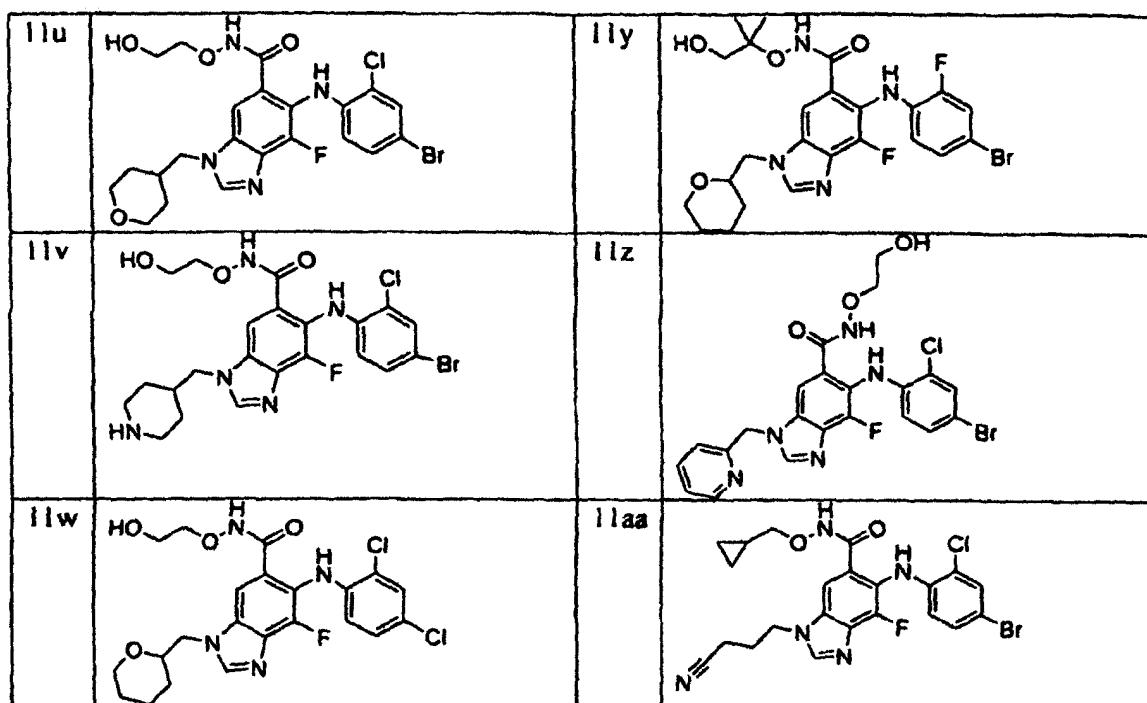
20 *Etapa D: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11p*

25 Se disuelve (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11s** (0,039 g, 0,068 mmol) en etanol (2 ml) y se añade HCl acuoso 2 M (200 ul). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y después se neutraliza con NaOH acoso 2 M (~200 ul) hasta pH 7 y se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y salmuera en un embudo separador y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar 0,034 g (91%) del producto deseado puro como un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 541, 543 (M+, patrón Br) detectado. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -134,87 (s).

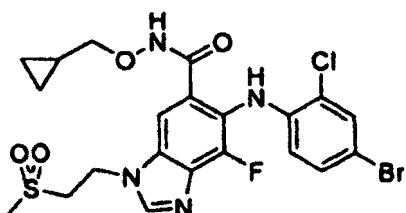
30 40 Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares al descrito en el Ejemplo 27 usando el éster metílico y agente de alquilación apropiados (Etapa A) y la hidroxilamina apropiada (Etapa C).





Ejemplo 29



5 **Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11bb)**

Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11cc

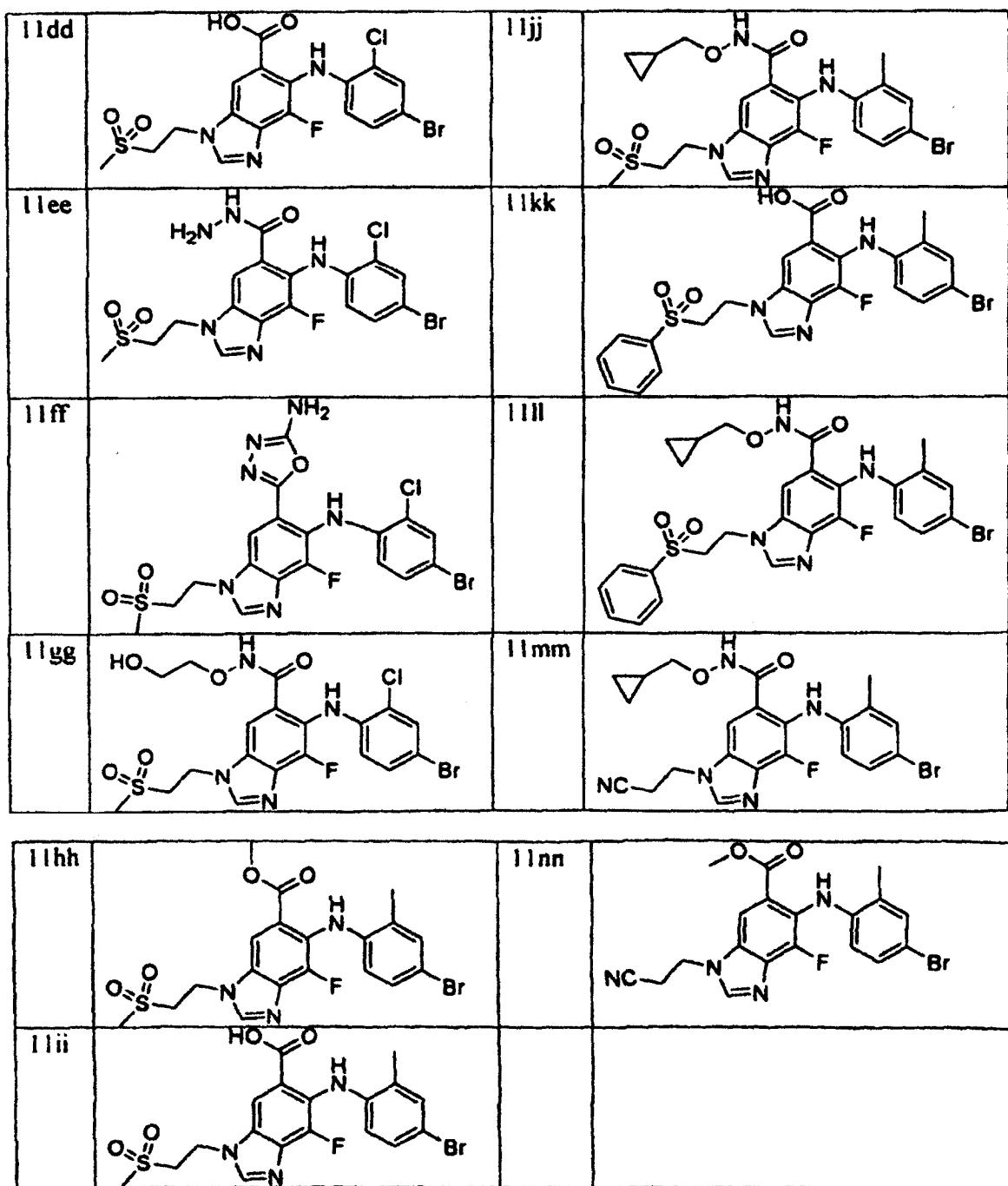
Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (1,55 g, 3,89 mmol) en 15 ml de DMF en atmósfera de N₂. Se añade K₂CO₃ (0,70 g, 5,06 mmol) seguido de metilvinilsulfona (0,41 ml, 4,67 mmol). Después de agitar 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Se separan las capas 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 (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con éter dietílico, repetida varias veces, da 1,16 g (59%) de producto deseado puro como un sólido amarillo. MS APCI (+) *m/z* 506, 504 (M⁺, patrón Br) y 400, 398 (M⁻, metiletilsulfona patrón Br).

Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11bb**

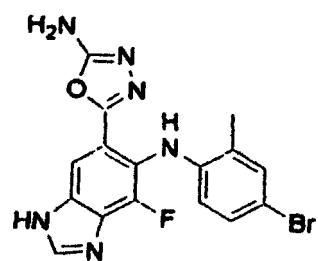
Se somete el éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11cc** a los métodos descritos previamente para dar ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico: MS APCI (+) *m/z* 561, 559 (M⁺ patrón Br) y MS APCI (-) *m/z* 559, 557 (M⁻ patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -132,66 (s).

Ejemplo 30

25 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar usando el éster metílico y aceptor de Michael apropiados y los métodos descritos previamente.



Ejemplo 31



5 [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-yl]-4-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (24a)

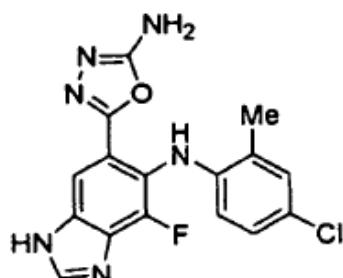
Etapa A: Hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 20a

Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8a** (0,051 g, 0,135 mmol) en EtOH (5 ml) y se añade hidrato de hidrazina (0,118 g, 2,023 mmol). La mezcla de reacción se calienta a refluo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por FCC 5 eluida con acetato de etilo:MeOH 97:3 para dar 0,041 g (81%) de producto deseado limpio. LC/MS ESI (+) *m/z* 378, 380 (M+ patrón Br) detectado.

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

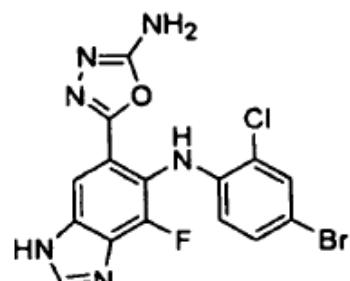
Se suspende hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **20a** (0,041 g, 0,109 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añaden 36 μ l de una disolución 3 M de bromuro de cianógeno en cloruro de metileno. Se añade después NaHCO₃ (9 mg, 0,109 mmol) en agua (1,5 ml). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua y salmuera y se extrae con THF. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación por FCC eluida con acetato de etilo:MeOH 98:2 da 24 mg (55%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 403, 405 (M+ patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 15 (d, 1H), 6,40 (s a, 1H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 32

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

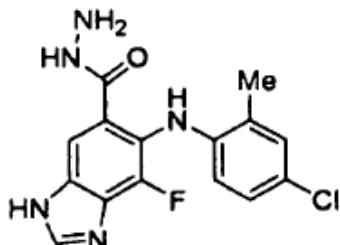
La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina **24b** se prepara como se describe en el Ejemplo 31 partiendo de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8e**. LC/MS ESI (+) *m/z* 359, 361 (M+ patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,48 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 33

**[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-il]-(4-bromo-2-chloro-fenil)-amina (24c)**

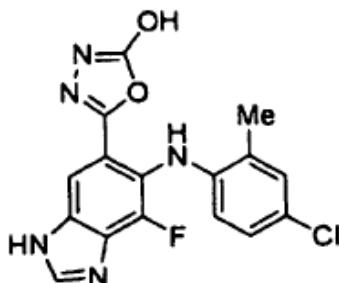
La [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-il]-(4-bromo-2-chloro-fenil)-amina **24c** se prepara como se describe en el Ejemplo 31 partiendo de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b**. MS APCI (+) *m/z* 425, 423 (M+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

Ejemplo 34

**Hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (20b)**

- 5 La hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **20b** se prepara como se describe en el Ejemplo 31, etapa A, a partir del éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8e**. LC/MS ESI (+) *m/z* 334, 336 (M+ patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 35

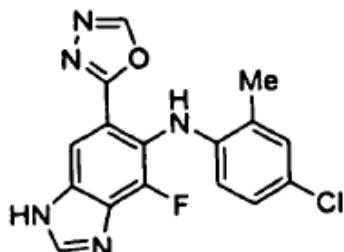


10

5-[6-(4-Cloro—2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ol (22a)

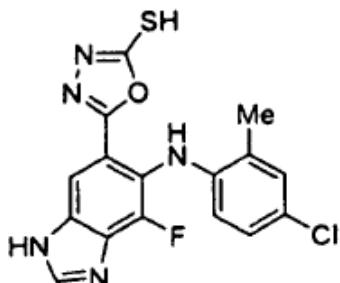
- 15 Se suspende hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmol) en PhMe (2 ml) y se añade una disolución de fosgeno al 20% en PhMe (0,24 ml, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo en atmósfera de N₂ durante 1 h y después se enfriá hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de una mezcla 1:1 de THF y HCl al 10% (20 ml). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con THF (3x). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar 54 mg (99%) de producto deseado como un sólido amarillo. LC/MS ESI (+) *m/z* 360, 362 (M+ patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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).

20 Ejemplo 36

**(4-Cloro-2-metil-fenil)-(4-fluoro-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1H-bencimidazol-5-il)-amina (21a)**

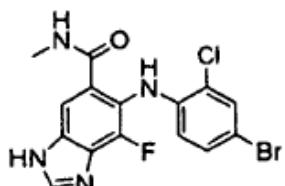
- 25 Se suspende hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **20b** (0,048 g, 0,144 mmol) en 3 ml de EtOH absoluto y se añade HC(OEt)₃ (0,60 ml, 3,54 mmol) seguido de pTsOH·H₂O catalítico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de N₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna (acetato de etilo:MeOH 97:3) da 36 mg (73%) de producto deseado como un sólido amarillo claro. LC/MS ESI (+) *m/z* 344, 346 (M+ patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,41 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 37

**5-[6-(4-Chloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-thiol (23a)**

- 5 Se suspende hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmol) en 3 ml de EtOH absoluto y se enfriá hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añade CS₂ (26 mg, 0,346 mmol) seguido de KOH en polvo (8 mg, 0,150 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de agua, seguido de la adición de acetato de etilo y HCl 1 N. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido amarillo. LC/MS ESI (+) *m/z* 376, 378 (M⁺ patrón Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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).
- 10

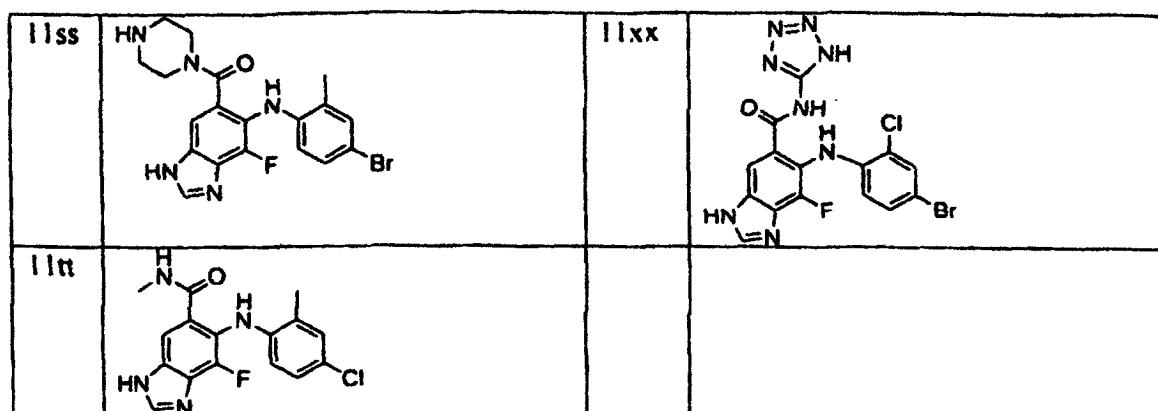
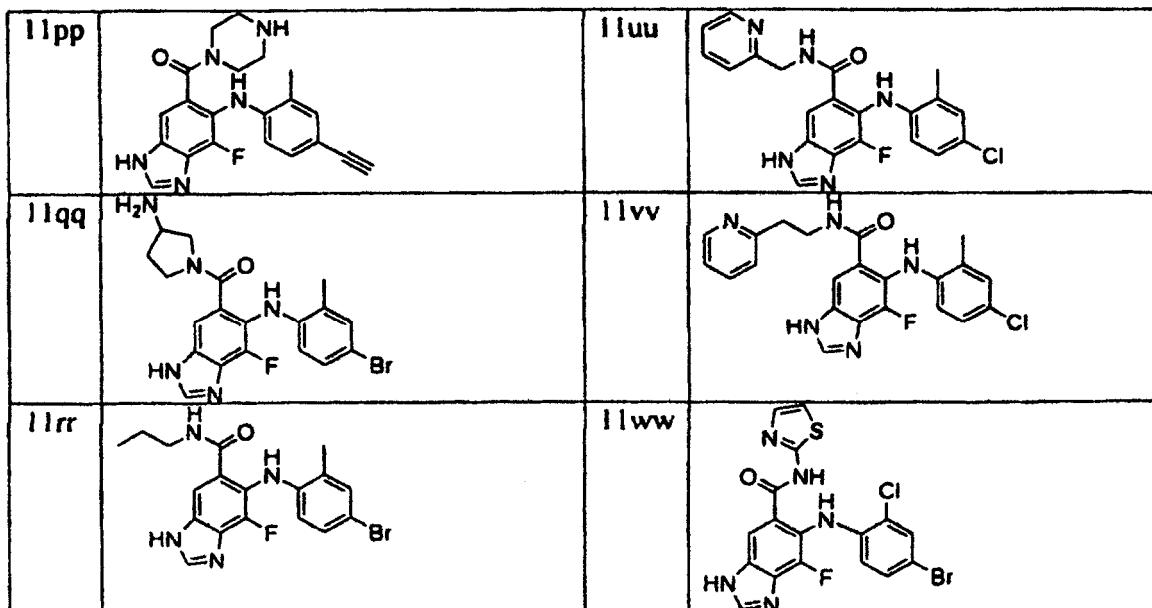
Ejemplo 38

**Metilamida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (110o)**

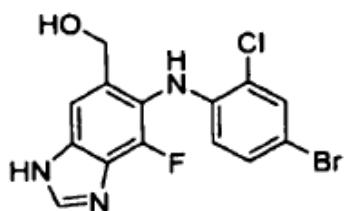
- 15 Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10c** (0,029 g, 0,076 mmol) en N-N-dimetilformamida (1,1 ml). Se añaden consecutivamente HOBT (0,016 g, 0,10 mmol), trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmol), metilamina (0,059 ml, 0,12 mmol, disolución 2 M en tetrahidrofurano), y EDCI (0,019 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 19:1) para dar 0,013 g (42%) del producto deseado puro. MS APCI (+) *m/z* 397, 399 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s a, 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 amida). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -132,69 (s).
- 20
- 25

Ejemplo 39

- Los siguientes compuestos se preparan usando métodos similares al descrito anteriormente en el Ejemplo 38 usando el ácido carboxílico y amina apropiados. En los casos que contienen dos funcionalidades amina, se usa la amina mono Boc protegida apropiada en la reacción de acoplamiento y el grupo Boc se retira más tarde en una etapa final bajo condiciones de desprotección con TFA estándar.
- 30

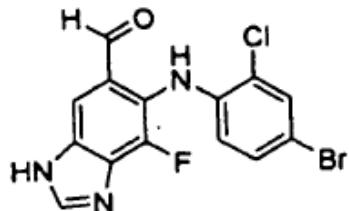


Ejemplo 40

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

Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8b** (1,06 g, 2,65 mmol) en tetrahidrofuran (25 ml) y se enfriá hasta -78 °C. Se añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (8,03 ml, 8,03 mmol, disolución 1 M en tetrahidrofuran) a la mezcla de reacción. Despues de agitar durante 10 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se calienta hasta 0 °C y se convierte en una disolución homogénea. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a 0 °C y despues se enfriá de nuevo a -78 °C. La mezcla de reacción se inactiva con MeOH, se diluye con sal de Rochelle, se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte despues en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo, y se separan las capas. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida para dar 0,98 g (100%) del producto deseado puro como un sólido amarillo pálido. MS ESI (+) m/z 370, 372 (M^+ , patrón Br) detectado.

Ejemplo 41

**6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehido (10f)**

5 Se disuelve [6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-metanol **10e** (0,96 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 ml), y se añade MnO_2 (2,24 g, 25,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 10 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 l). El filtrado se concentra a presión reducida hasta un pequeño volumen y después se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para retirar pequeñas cantidades de MnO_2 que pasaron a través del gel de sílice. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de desarrollo rápido en columna (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,81 g (85%) del producto deseado puro como un sólido amarillo brillante. MS ESI (+) m/z 368, 370 (M+, patrón Br) detectado.

10

Ejemplo 42

**1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10g)**15 **Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i**

A una disolución de tributil-metoximetoximetil-estannano (864 mg, 2,37 mmol, preparado por el procedimiento reportado en *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4131) en THF (8 ml) a -78 °C se añade n-BuLi (0,94 ml, 2,35 mmol, disolución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 3 min, se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10h** (59 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 40 min a -78 °C, la reacción se inactiva con NH_4Cl acuoso saturado a -78 °C, se calienta hasta la temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra, y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (1,5% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI (+) m/z 458, 460 (M+, patrón Br) detectado.

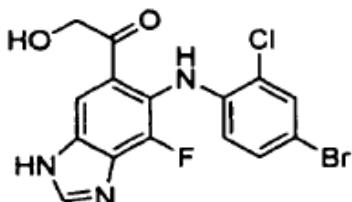
20 **Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j**

25 Una disolución de 1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i** (44 mg, 0,096 mmol) y el periodinano de Dess-Martin (49 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con éter (3 ml). Se añade $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml) que contiene tiosulfato de sodio pentahidrato (74 mg). La mezcla resultante se agita durante 10 minutos y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (1,5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 71%): MS APCI (+) m/z 456, 458 (M+, patrón Br) detectado.

30 **Etapa C: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10g**

35 Una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10j** (15 mg, 0,033 mmol), HCl acuoso al 10% (0,3 ml), metanol (0,01 ml) y agua (0,05 ml) se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (1,5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (+) m/z 412, 414 (M+, patrón Br) detectado; 1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) -132,45 (s, 1F).

Ejemplo 43

**1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10k)****Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l**

5 Se trata 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10f** con tributil-metoximetoximetal-estannano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, etapa A, para dar el compuesto **10l**. MS APCI (+) *m/z* 444, 446 (M+, patrón Br) detectado.

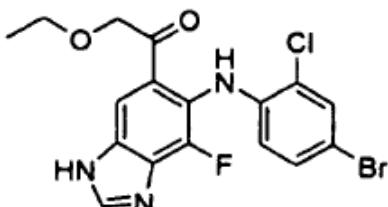
Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m

10 A una disolución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -78 °C se añade DMSO (0,016 ml, 0,22 mmol). Después de agitar durante 3 min, se añade una disolución de 1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10l** (25 mg, 0,056 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). La disolución resultante se agita durante 30 minutos a -78 °C. Se añade TEA (0,1 ml, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta la temperatura ambiente, se agita durante 5 min a temperatura ambiente, y se diluye con agua y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para dar el producto bruto que se usa directamente sin purificación adicional.

Etapa C: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10k

20 Se desprotege 1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10m** según el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa C, para dar el compuesto **10k**. MS APCI (+) *m/z* 398, 400 (M+, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -133,96 (s, 1F).

Ejemplo 44

**1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona (10n)****Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol 10o**

25 A una disolución de éter litiometil-etílico en THF (6 ml) (preparado a partir de 4,4'-di-terc-butilbifenilo (585 mg, 2,20 mmol), Li (18 mg, 2,59 mmol), y EtOCH_2Cl (0,20 mg, 2,05 mmol) por el procedimiento reportado en *Tetrahedron* **1996**, 52, 1643) se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10f** (29 mg, 0,080 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C. La disolución resultante se agita durante 1 h y después se inactiva con NH_4Cl acuoso saturado a -78 °C, se calienta hasta la temperatura ambiente, y se extrae con EtOAc . La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (100% de CH_2Cl_2 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (15 mg, 44%): MS APCI (+) *m/z* 428, 430 (M+, patrón Br) detectado.

Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona 10n

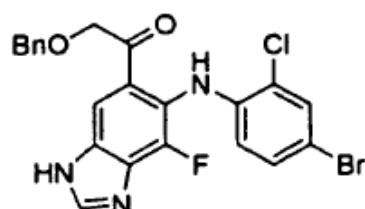
35 El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol **10o** según el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Etapa B, excepto que la reacción no se trata con NaHCO_3 saturado acuoso contenido tiosulfato de sodio pentahidrato. MS APCI (+) *m/z* 426, 428 (M+, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -133,96 (s).

Ejemplo 45

**1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-2-metoxi-ethanona (10p)**

La 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-2-metoxi-ethanona **10p** se prepara a partir de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10f** y éter litiometil-metílico por los procedimientos descritos en el Ejemplo 44. MS APCI (+) *m/z* 412, 414 (M⁺, patrón Br) detectado.

Ejemplo 46

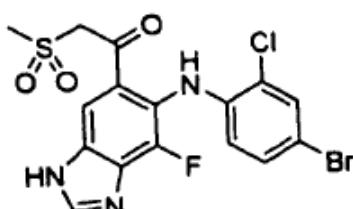
**2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-ethanone (10q)**10 *Etapa A: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-etanol 10r*

A una disolución de benciloximetil-litio en THF (2 ml, preparado a partir de n-Bu₃SnCH₂OBn (505 mg, 1,23 mmol) y n-BuLi (0,49 ml, 1,22 mmol, disolución 2,5 M en hexano) por el procedimiento reportado en *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481) se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10f** (51 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C. La disolución resultante se agita durante 1 h a -78 °C. La reacción se inactiva con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (100% de CH₂Cl₂ a 3% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 68%): MS APCI (+) *m/z* 490, 492 (M⁺, patrón Br) detectado.

Etapa B: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-ethanone 10q

El compuesto del título se prepara a partir de 2-benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-etanol **10r** por el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, etapa B, excepto que la reacción no se trata con NaHCO₃ saturado acuoso contenido tiosulfato de sodio pentahidrato. MS APCI (+) *m/z* 488, 490 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 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); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -134,52 (s).

Ejemplo 47



25 **1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-2-metanosulfonil-ethanone (10s)**

Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-yl]-2-metanosulfonil-ethanol 10t

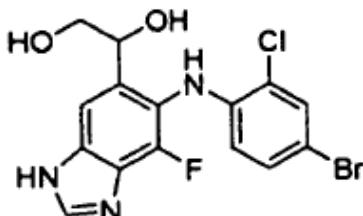
A una disolución de metilsulfona (65 mg, 0,68 mmol) en THF (1,5 ml) se añade una disolución de n-BuLi (0,27 ml, 0,68 mmol, disolución 2,5 M en hexano) a -78 °C. Despues de agitar durante 5 min, se añade HMPA (0,1 ml). Despues de agitar durante 10 min adicionales, se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-chloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10f** (26 mg, 0,069 mmol) en THF (1 ml). La disolución resultante se agita durante 1,5 h a -78 °C. La reacción se inactiva con NH₄Cl acuoso saturado, se calienta hasta la temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra a vacío, y se

purifica por cromatografía de desarrollo rápido (3% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado bruto (31 mg, 96%), que se usa directamente sin purificación adicional: MS APCI (+) m/z 462, 464 (M^+ , patrón Br) detectado.

Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-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-bencimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol **10t** por el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, etapa B, excepto que la reacción no se trata con NaHCO_3 saturado acuoso contenido tiosulfato de sodio pentahidrato. MS APCI (+) m/z 460, 462 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) -132,97 (s).

Ejemplo 48



10

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

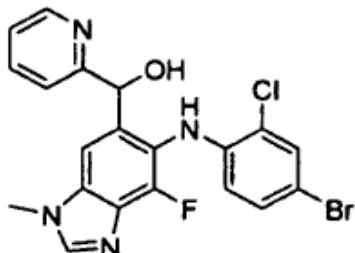
Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol 10v

A una disolución del reactivo de Grignard preparado a partir de Mg y clorometil-dimetilisopropoxisilano (*Org. Synth. 1992, 69, 96*) [4,4 ml, 3,26 mmol, disolución 0,74 M (en base a 90% de pureza)] en THF, se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carbaldehido **10f** (200 mg, 0,54 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, la reacción se inactiva con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a vacío, para proporcionar el producto deseado bruto, que se usa directamente sin purificación adicional.

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

Al 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol **10v** bruto en MeOH-THF (5 ml-5 ml) se añade KHCO_3 (54 mg, 0,54 mmol), y KF (74 mg, 1,27 mmol), y H_2O_2 acuoso al 30% (0,20 ml) a temperatura ambiente. 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 lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía de desarrollo rápido (8% a 10% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (74 mg, 34%): MS APCI (+) m/z 400, 402 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -136,87 (s).

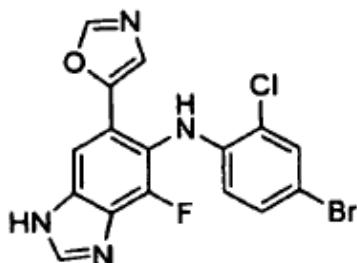
Ejemplo 49



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

A una disolución de 2-bromopiridina (0,10 ml, 1,04 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se añade n-BuLi (0,39 ml, 0,98 mmol, disolución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 10 min a -78 °C, se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carbaldehido **10h** (25 mg, 0,064 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agita durante 1,5 h a -78 °C, se inactiva 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 por cromatografía de desarrollo rápido (2,5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (18 mg, 62%): MS APCI (+) m/z 461, 463 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -135,79 (s).

Ejemplo 50

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

- 5 Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11cc** (0,300 g, 0,594 mmol) en una mezcla de EtOH (6 ml) y THF (4 ml) en atmósfera de N₂. Se añade NaBH₄ (0,112 g, 2,97 mmol). Despues de aproximadamente 4 días de agitación, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de AcOH hasta que la mezcla de reacción alcanza pH 7. La mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con agua (3x), salmuera, y se seca (Na₂SO₄). La capa orgánica se concentra a presión reducida hasta que se forma un precipitado blanco que se recoge por filtración para dar 0,225 g (79%) de producto deseado limpio: LC/MS ESI (+) *m/z* 478, 476 (M⁺, patrón Br) detectado.

Etapa B: 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl-3H-bencimidazol-5-carbaldehído 10z

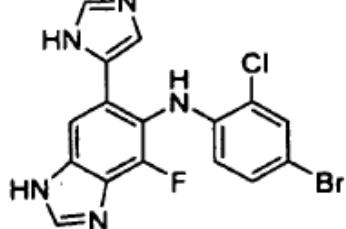
- 15 Se disuelve [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl-3H-bencimidazol-5-il)-metanol **10y** (0,050 g, 0,105 mmol) en THF:acetona 1:1 (2 ml) en atmósfera de N₂ y se añade MnO₂ (0,046 g, 0,524 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después a 55 °C durante 5 h. Se añade MnO₂ adicional (0,046 mg, 0,524 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en cloruro de metileno:MeOH 10:1. La disolución se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluido con cloruro de metileno:MeOH 10:1. El filtrado resultante se concentra a presión reducida para dar 41 mg (82%) de producto deseado como un sólido amarillo brillante.

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

- 25 Se suspende 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-ethyl-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,025 g, 0,053 mmol) en MeOH (2 ml) y se añade K₂CO₃ (0,015 g, 0,105 mmol) seguido de isocianuro de tosilmetilo (0,011 g, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de N₂ durante 16 h. Despues de enfriar, se añade isocianuro de tosilmetilo adicional (0,011 g, 0,058 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de N₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. La disolución orgánica se lava con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna eluida con cloruro de metileno:MeOH 20:1 da 4 mg (18%) de producto deseado **10x** y 1 mg (4%) de (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-ethyl)-6-oxazol-5-il-1H-bencimidazol-5-il]-amina.

- 30 (4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-bencimidazol-5-il)-amina **10x**. LC/MS ESI (+) *m/z* 409, 407 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H).
35 (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-ethyl)-6-oxazol-5-il-1H-bencimidazol-5-il]-amina. LC/MS ESI (+) *m/z* 515, 513 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 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

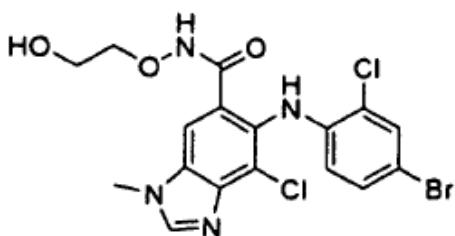


(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-bencimidazol-5-il]-amina (10aa)**Etapa A: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etyl)-6-[4-tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-bencimidazol-5-il}-amina 10bb**

Se suspende 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etyl)-3H-bencimidazol-5-carbaldehído **10z** (0,050 g, 0,107 mmol) en EtOH (0,5 ml) en atmósfera de N₂ y se añade isocianuro de tosilmetilo (0,020 g, 0,105 mmol) seguido de NaCN catalítico (~1 mg). Después 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 tosilmetilo (0,020 g, 0,105 mmol). Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se usa como está en la siguiente reacción: LC/MS ESI (+) *m/z* 671, 669 (M⁺, patrón Br) detectado.

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

Se trata (4-bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etyl)-6-[4-tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-bencimidazol-5-il}-amina **10bb** (0,072 g, 0,107 mmol) con 2,4 ml de una disolución de NH₃ 2,0 M en MeOH en un tubo sellado a presión. Después la mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C con agitación 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 por cromatografía de desarrollo rápido en columna, dos veces, eluida con cloruro de metileno:MeOH 10:1, seguido de trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y después éter dietílico, da 3 mg (7%) de producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 408, 406 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 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).

20 Ejemplo 52**(2-hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (10cc)****Etapa A: Ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a**

25 Se añade ácido 3-cloro-2,4-difluoro-benzoico **1a** (3,00 g, 15,6 mmol) a una disolución agitada de H₂SO₄ concentrado (16 ml) y ácido nítrico fumante (0,85 ml, 20,3 mmol). Después de 3 horas se forma un precipitado. La suspensión amarilla se vierte sobre hielo y agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 3,50 g (95%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo pálido.

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

35 Se añade una disolución de hidróxido de amonio (6,88 g, ~30% en agua, 58,9 mmol) a una disolución de ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico **2a** (3,5 g, 14,7 mmol) en agua (16 ml) a 0 °C con agitación. Tras la compleción de la adición de hidróxido de amonio, la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es cercano a cero. El sólido se recoge por filtración y se lava con agua y éter dietílico. Los sólidos se transfieren a un matraz de fondo redondo como una disolución en MeOH y EtOAc y se concentran a presión reducida para dar 2,96 g de un sólido amarillo. El filtrado se reparte entre éter dietílico y agua, y la capa orgánica se lava con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 0,65 g de producto. Se recupera un total de 3,61 g (104%) de producto deseado puro, con el que se sigue adelante sin purificación adicional.

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

45 A una disolución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **3a** (3,61 g, 15,4 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (10 ml), se añade TMS-diazometano (9,23 ml, disolución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmol). Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se concentra por medio de evaporación rotatoria con ácido acético en la trampa. El sólido oleoso recuperado se tritura con éter dietílico para proporcionar 1,51 g de un sólido amarillo. El filtrado se concentra y se tritura con éter dietílico para dar 0,69 g adicionales de sólido amarillo. Se recupera un total de 2,20 g (57%) de producto deseado puro.

Etapa D: Éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 5c

Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **4a** (2,20 g, 8,84 mmol) en MeOH (9,4 ml) y se añade anilina (3,22 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 19 horas, la reacción está completa. Se añade agua destilada (3,22 ml) a la mezcla de reacción y el reflujo se continúa durante una hora. La mezcla de reacción se enfría hasta 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 (65 ml en total) y después con MeOH. El sólido se disuelve con CH₂Cl₂ y se concentra a presión reducida para dar 2,40 g (84%) de producto deseado puro. MS APCI (-) *m/z* 320,3 (M-1) detectado.

Etapa E: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico 6b

5 Se disuelve éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **5c** (0,50 g, 1,55 mmol) en EtOH/MeOH 2:1 (15,5 ml). Se añaden NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), polvo de Zn (1,02 g, 15,6 mmol) y THF (10 ml). Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. Los sólidos se trituran con éter para dar 0,32 g (70%) de producto deseado limpio.

10 Etapa F: Éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico 7c

10 Se calientan éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico **6b** (0,32 g, 1,09 mmol) y acetato de formamidina (72 mg, 1,64 mmol) en EtOH (36 ml), con agitación, hasta 80 °C. Después de 44 horas, la mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), NaHCO₃ saturado y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 0,33 g (99%) de producto deseado limpio como un sólido. MS APCI (+) *m/z* 302,3 (M+1) detectado.

15 Etapa G: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 8g

20 Se disuelve éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico **7c** (0,327 g, 1,08 mmol) en DMF (16 ml) y se añade NBS (0,193 g, 1,08 mmol). Después de una hora, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de NaHSO₃ acuoso saturado. Después, la mezcla de reacción se reparte entre EtOAc/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con éter para dar 0,225 g (54%) de producto deseado puro. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (M+, patrón Br) detectado.

25 Etapa H: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10dd

30 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **8g** (0,225 g, 0,591 mmol) en DMF (2 ml) y se añade NCS (79 mg, 0,591 mmol). Después de que el NCS está en disolución, se añade HCl concentrado (0,005 ml, 0,059 mmol). Después de 2 horas, se añaden bicarbonato de sodio, agua y NaHSO₃ a la mezcla de reacción. Los sólidos se filtran y se lavan con agua y éter para dar 0,141 g (57%) de producto deseado limpio como un sólido de color marrón claro. MS APCI (-) *m/z* 414, 416 (M-, patrón Br) detectado.

35 Etapa I: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10ee

40 Se disuelven éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10dd** (0,141 g, 0,34 mmol), carbonato de potasio (0,141 g, 1,02 mmol) y yodometano (0,063 ml, 1,02 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Después 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 (Na₂SO₄) y se concentra hasta un aceite marrón. Los regioisómeros alquilados N3 y N1 se separan por cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc). La recuperación del regioisómero alquilado N3 es 20,4 mg (28%). MS ESI (+) *m/z* 428, 430 (M+, patrón Br) detectado.

45 Etapa J: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10ff

45 Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10ee** (21 mg, 0,048 mmol) en THF:agua 2:1 (1,2 ml) y se añade NaOH (0,190 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,190 mmol). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se diluye con agua y se acidifica hasta pH 2 por adición de HCl 1,0 M. Después la mezcla se extrae con EtOAc:THF 3:1 (3x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un rendimiento cuantitativo de producto deseado como un sólido blanco. MS APCI (+) *m/z* 414, 416 (M+, patrón Br) detectado.

50 Etapa K: (2-viniloxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10gg

50 Se disuelven ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10ff** (32 mg, 0,077 mmol), O-(2-viniloxi-etyl)-hidroxilamina (0,010 ml, 0,092 mmol), HOEt (13 mg, 0,093 mmol), trietilamina (0,011 ml, 0,077 mmol) y EDCI (19 mg, 0,10 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) y se deja en agitación en una 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 al 10% (2x), cloruro de amonio saturado, salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a

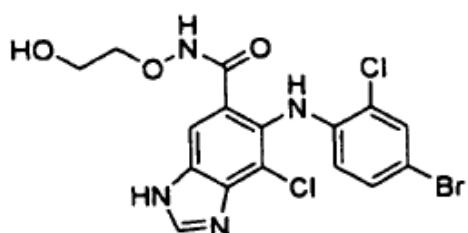
presión reducida para dar 39 mg de material puro al 85%. MS APCI (-) m/z 497, 501 (M-, patrón Br) detectado.

Etapa L: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10cc

5 Se añade ácido clorhídrico (0,78 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,78 mmol) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico **10gg** (39 mg, 0,078 mmol) en MeOH (1 ml). Después de una hora, la mezcla de reacción se neutraliza hasta pH 7 y se concentra a presión reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida. La cromatografía de desarrollo rápido (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1) proporciona 9 mg (23%) de producto puro: MS APCI (+) m/z 473, 475 (M+, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

10

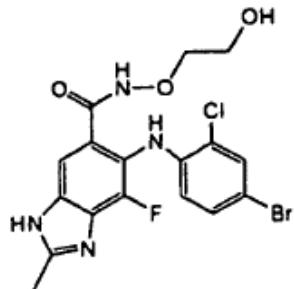
Ejemplo 53



(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3H-bencimidazol-5-carboxílico (10hh)

15 El compuesto anterior se prepara de un modo análogo al Ejemplo 52, excepto que la Etapa I es eliminada. MS APCI (-) m/z 457, 461 (M-, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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



20 *(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico (10ii)*

Etapa A: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c

Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (11,44 g, 37,48 mmol) en etanol (400 ml) y se añaden formiato de amonio (11,80 g, 187,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 20% (10,00 g, 18,79 mmol). La mezcla de reacción se agita a 95 °C en atmósfera de N_2 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y después se filtra a través de celite, aclarando con etanol. El filtrado se concentra a presión reducida para dar 9,63 g (93%) del producto deseado puro como un sólido púrpura/rojo. MS ESI (+) m/z 276 (M+1) detectado.

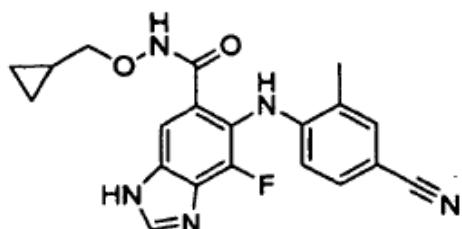
Etapa B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico 31a

30 Se suspende éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico **6c** (0,20 g, 0,73 mmol) en etanol (3 ml) y se añade HCl acuoso 5 M (1 ml, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se lleva a refljo en atmósfera de N_2 y después se añade 2,4-pentanodionina (0,150 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agita a refljo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se trata con NaHCO_3 acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla de reacción es pH 7 y después se concentra a presión reducida a sequedad. El residuo se diluye con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo separador y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo sólido rojo se tritura con éter dietílico para dar un sólido marrón claro y un filtrado rojo. El sólido se recoge y se lava con éter dietílico para dar 0,20 g (91%) del producto deseado puro como un sólido marrón claro. MS ESI (+) m/z 300 (M+1) detectado.

Etapa C: (2-hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico 10ii

El éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-bencimidazol-5-carboxílico **31a** es convertido mediante los procedimientos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento e hidrólisis ya descritos para dar el producto deseado puro como un sólido blanquecino. MS ESI (+) m/z 457, 459 (M $+$, patrón Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 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); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) -135,84 (s).

Ejemplo 55



10 Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico (11yy)

Etapa A: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-bencimidazol-5-carboxílico 10jj

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-bencimidazol-5-carboxílico **7a** (1,47 g, 4,92 mmol) en una mezcla THF:MeOH 1:1 (44 ml) y se enfriá hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de NIS (1,66 g, 7,39 mmol) en THF (2 ml) seguido de una disolución en MeOH (2 ml) de TsOH·H₂O (1,87 g, 9,84 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta 0 °C y se añade 1 ml de cloruro de metileno. La reacción se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente con agitación a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de una disolución de Na₂S₂O₄ al 10%. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para dar 1,45 g (69%) de producto deseado puro: MS ESI (+) m/z 426 (M+1) detectado; MS ESI (-) m/z 424 (M-1) detectado.

Etapa B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico 10kk

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-bencimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,200 g, 0,470 mmol) en DMF (2 ml) en atmósfera de N₂ y se enfriá hasta 0 °C en un baño de hielo-agua. Se añade NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,018 g, 0,470 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Después de enfriar hasta 0 °C, se añade SEMCI (0,087 ml, 0,494 mmol) y se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de agua y salmuera. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua y salmuera, y se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 0,182 g (70%) de producto deseado como una mezcla 1:1 de isómeros N1 y N3 como una espuma blanca.

Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico 10ll

A una disolución agitada de una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico **10jj** (0,060 g, 0,108 mmol) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se añade dppf (2 mg, 0,004 mmol) seguido de Pd₂dba₃ (2 mg, 0,002 mmol) y Zn(CN)₂ (8 mg, 0,065 mmol) (Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 8193-8195). La mezcla de reacción se calienta hasta 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se inactiva por la adición de 5 ml de una mezcla 4:1:5 de NH₄Cl sat:NH₄OH conc:agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua (3x), salmuera, y se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 38 mg (77%) de producto deseado como una mezcla 1:1 de isómeros N1 y N3: APCI MS (+) m/z 455 (M+1) detectado.

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

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

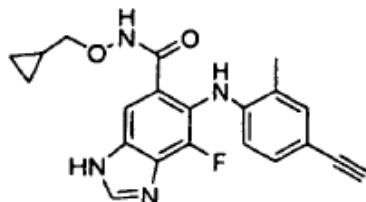
Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico 11zz

Una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico **10mm** (26 mg, 0,059 mmol) se acopla con EDCI e hidrocloruro de ciclopropilmetilhidroxilamina como se describió previamente para dar 28 mg (93%) de producto deseado. APCI MS (+) *m/z* 510 (M+1) detectado.

Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11yy

A una suspensión de una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-bencimidazol-5-carboxílico **11zz** (28 mg, 0,055 mmol) en 0,5 ml de EtOH se añaden 0,5 ml de HCl al 10%. La mezcla de reacción se calienta hasta 50 °C con agitación durante una noche (Whitten *et al.*, JOC **1986**, 51, 1891-1894). Se añaden 0,5 ml adicionales de HCl al 10% y la mezcla de reacción se agita a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfria hasta la temperatura ambiente y se neutraliza hasta pH ~8 con 1,5 ml de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida para dar 14 mg (60%) de producto puro al 90% como una mezcla de rotatómeros: MS APCI (+) *m/z* 380 (M+1) detectado; APCI MS (-) *m/z* 378 (M-1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,41 (s a, 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-amida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11aaaa

Etapa A. Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11bbb

Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11ccc** (0,025 g, 0,052 mmol) en acetonitrilo/triethylamina 1:1 (0,50 ml). Se añaden consecutivamente etinil-trimetilsilano (0,013 ml, 0,092 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,004 g, 0,006 mmol), y CuI (0,002 g, 0,011 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfria hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,020 g (87%) del producto deseado.

Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-bencimidazol-5-carboxílico 11aaaa

Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-bencimidazol-5-carboxílico **11bbb** (0,020 g, 0,044 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 ml) y la disolución de reacción se enfria hasta 0 °C. Se añade TBAF (50 ul, 0,050 mmol, disolución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se añade TBAF adicional (25 ul, 0,025 mmol, disolución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfria hasta la temperatura ambiente, se añaden unas gotas de H_2O y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,011 g (65%) del producto deseado puro. MS APCI (-) *m/z* 377 (M-1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

10 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son conjuntamente eficaces en inhibir el crecimiento celular anormal.

20 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

25 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto es (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

40 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

45 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos, para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

15 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

20 en combinación con terapia de radiación, para uso en la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en donde la cantidad del compuesto o sal es, en combinación con la terapia de radiación, eficaz en inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo.

25 11. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 15. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 16. El compuesto para uso según la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto es (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

45 (2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxy)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-

bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

- 5 en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de
alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercaladores, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo
celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas,
inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos, para la preparación de un medicamento para la inhibición del
crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde dicho compuesto o sal
farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado simultáneamente, secuencialmente o por
dosificación independiente del agente antitumoral.

18. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-
carboxílico,

- 15 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-
bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-
carboxílico,

- 20 (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-
bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico,

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

- 25 en combinación con terapia de radiación para la preparación de un medicamento para la inhibición del crecimiento
celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde dicho compuesto o sal
farmacéuticamente aceptable del mismo es para ser administrado simultáneamente, secuencialmente o por
dosificación independiente de la terapia de radiación.

19. El uso según la reivindicación 9, 10, 17 o 18, en donde dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o un trastorno
no canceroso.

- 30 20. El uso según la reivindicación 19, en donde dicho cáncer es cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas,
vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico,
testicular, ginecológico o de tiroides, cáncer del intestino delgado o melanoma.

21. El uso según la reivindicación 19, en donde dicho trastorno no canceroso es hiperplasia benigna de la piel,
restenosis o hipertrofia prostática benigna.