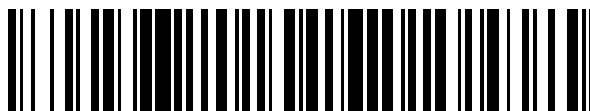


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 159**

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 10011691 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2275102**

54 Título: **Derivados de bencimidazol N3-alkilados 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:

**23.10.2015**

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:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 549 159 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 N3-alquilados como inhibidores de MEK

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a una serie de derivados de (1H-benzoimidazol-5-il)-(4-fenil sustituido)-amina alquilada que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la inflamación, en mamíferos. Esta invención también se refiere a dichos compuestos para usar en un método de tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

**10 Resumen de la técnica relacionada**

La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteína quinasas, es un regulador importante del crecimiento, proliferación y diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación del receptor (es decir, PDGF o EGF y otros), activan rutas de la MAP quinasa. Una de las rutas de la MAP quinasa más importantes y mejor comprendida implicada en el crecimiento celular normal e incontrolado es la ruta de la quinasa Ras/Raf. Ras unido a GTP activo da como resultado la activación y fosforilación indirecta de la quinasa Raf. Después Raf fosforila MEK 1 y 2 en los dos restos serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). Después, MEK activada fosforila sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada dimeriza y después es translocada 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, incluyendo, pero no limitado al transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje de nucleosoma y translocación, y procesamiento y traducción de ARNm (Ahn et al., *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). En conjunto, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK y 2, que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74,-49-139).

En enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o el exceso de expresión de los receptores de factores de crecimiento, corriente abajo de las proteínas de señalización, o proteínas quinasas implicadas en la ruta de la ERK quinasa, conducen a la proliferación celular incontrolada, y finalmente, a la formación de tumor. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que producen la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Ras unido a GTP activado, produciendo de nuevo la activación de la ruta de la MAP quinasa. Se encuentran formas mutadas, oncogénicas de Ras en 50% de los cánceres de colon y >90% de los pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., *Science* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más de 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., *Nature* 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf producen una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares también han mostrado activación constitutiva o en exceso de la ruta de MAP quinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., *Oncogene* 1999, 18, 813-822). Por lo tanto, hay una fuerte correlación entre los cánceres y una ruta de la MAP quinasa activa en exceso que resulta de las mutaciones genéticas.

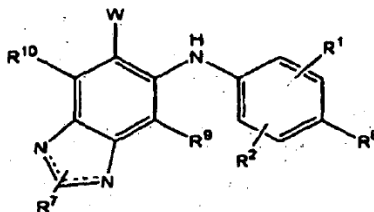
40 Puesto que la activación constitutiva o en exceso de la cascada de MAP quinasa tiene una función fundamental en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un jugador clave en esta ruta puesto que está corriente abajo de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas ERK1 y 2. Se ha mostrado que la inhibición de MEK tiene un potencial beneficio terapéutico en varios estudios. Por ejemplo, las moléculas pequeñas inhibidoras de MEK han mostrado inhibir el crecimiento de tumora humano en xenoinjertos de ratones sin sistema inmune (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine* 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., *AACR* 6-10 de abril, 2002, Poster n° 5426; Teclé, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre, 2002), bloquea la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero, 2001) e inhibe el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851-859).

Se han descrito moléculas pequeñas inhibidoras de MEK. Han aparecido al menos 13 solicitudes de patente en los últimos años: US 5.525.625 presentada el 24 de enero, 1995; WO 98/43960 publicado el 8 de octubre, 1998; WO 99/01421 publicado el 14 de enero, 1999; WO 99/01426 publicado el 14 de enero, 1999; WO 00/41505 publicado el 20 de julio, 2000; WO 00/42002 publicado el 20 de julio, 2000, WO 00/42003 publicado el 20 de julio, 2000; WO 00/41994 publicado el 20 de julio, 2000, WO 00/42022 publicado el 20 de julio, 2000; WO 00/42029 publicado el 20 de julio, 2000; WO 00/68201 publicado el 16 de noviembre, 2000; WO 01/68619 publicado el 20 de septiembre, 2001; y WO 02/06213 publicado el 24 de enero, 2002.

**Resumen de la invención**

Esta invención proporciona compuestos de (1H-benzoimidazol-5-il)-(4-fenil sustituido)-amina alquilada de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptable y profármacos, 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 proporcionan compuestos de fórmula I para usar en un método para el tratamiento del cáncer. También se proporcionan formulaciones que contienen compuestos de fórmula I y los compuestos para usar en métodos para tratar a un paciente que lo necesite. Además, se describen procedimientos para preparar los compuestos inhibidores de fórmula I.

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



I

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

es un enlace opcional, con la condición de que uno y solo un nitrógeno del anillo está unido con doble enlace;

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

alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_1-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ ,  $-S(O)_i$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S(O)_j$ ( $CR^4R^5$ ) $_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $=NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo y  $-NR^4(CR^4R^5)_{10}$ -heterociclilo, donde cada parte de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados 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, heterociclilo y heterocicilalquilo;

$R^3$  se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, y

alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_1-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, donde cada parte de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NRSO_2R^{***}$ ,  $-SO_2NR^*R^{**}$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-OC(O)R^*$ ,  $-NR^*C(O)OR^{****}$ ,  $-NR^*C(O)R^{**}$ ,  $-C(O)NR^*R^{**}$ ,  $-SR^i$ ,  $-S(O)R^{***}$ ,  $-SO_2R^{****}$ ,  $-NR^*R^{**}$ ,  $-NRC(O)NR^*R^{***}$ ,  $-NR^*C(NCN)NR^{**}R^{***}$ ,  $-OR^*$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

$R^i$ ,  $R^j$  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

cualesquiera dos de  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^{***}$  o  $R^{****}$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; o

$R^3$  y  $R^4$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^*SO_2R^{***}$ ,  $-SO_2NR^*R^{**}$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-OC(O)R^*$ ,  $-NRC(O)OR^{***}$ ,  $-NRC(O)R^{**}$ ,  $-C(O)NRR^{**}$ ,  $-SO_2R^{***}$ ,  $-NR^*R^{**}$ ,  $-NRC(O)NR^*R^{***}$ ,  $-NR^*C(NCN)NR^{**}R^{***}$ ,  $-OR^*$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; o

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

5  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^*SO_2R^{****}$ ,  $-SO_2NR^*R^{**}$ ,  $-C(O)R^{***}$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-OC(O)R^*$ ,  $-NR^*C(O)OR^{***}$ ,  $-NR^*C(O)R^{**}$ ,  $-C(O)NR^*R^{**}$ ,  $-SO_2R^{****}$ ,  $-NR^*R^{**}$ ,  $-NRC(O)NR^*R^{***}$ ,  $-NR^*C(NCN)NR^*R^{***}$ ,  $-OR^*$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

$R^6$  se selecciona de trifluorometilo, y

10 alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, donde cada parte de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^*SO_2R^{****}$ ,  $-SO_2NR^*R^{**}$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-OC(O)R^*$ ,  $-NRC(O)OR^{****}$ ,  $-NR^*C(O)R^{**}$ ,  $-C(O)NR^*R^{**}$ ,  $-SO_2R^{****}$ ,  $-NR^*R^*$ ,  $-NRC(O)NR^*R^{***}$ ,  $-NR^*C(NCN)NR^*R^{***}$ ,  $-OR$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

$R^7$  se selecciona de hidrógeno, y

15 alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo,  $-C(O)OR^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-C(O)NR^4OR^3$ ,  $-C(O)R^4OR^3$ ,  $-C(O)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (alquilo  $C_1-C_{10}$ ),  $-C(O)$ (arilo),  $-C(O)$ (heteroarilo) y  $-C(O)$ (heterociclilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $-R^2$ , y

25 alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$  y alquino  $C_2-C_{10}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de  $-NR^3R^4$  y  $-OR^3$ ;

30  $R^8$  se selecciona de hidrógeno,  $-SCF_3$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ , ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-OR^3$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ , y alquilo  $C_1-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ ,  $-S(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S(O)$ ( $CR^4R^5$ )<sub>m</sub>-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,  $-O(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-arilo,  $-NR^4(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-arilo,  $-O(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-heteroarilo,  $-NR^4(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-heteroarilo,  $-O(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-heterociclilo y  $-NR^4(CR^4R^5)$ <sub>m</sub>-heterociclilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

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

j es 1 o 2.

### Descripción detallada de la invención

40 Los nuevos compuestos abarcados por la presente invención son aquellos descritos por la fórmula general I expuesta antes, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

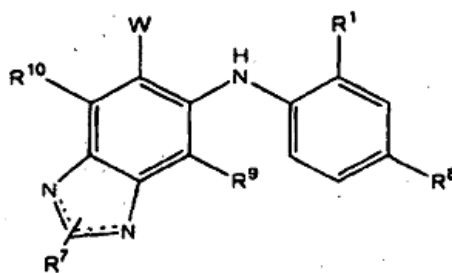
45 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en la que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_7$ , heterocicloalquilo  $C_3-C_7$  o heterocicloalquilalquilo  $C_3-C_7$ , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados 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, heterociclilo y heterocicilalquilo.

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

50 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I en donde  $R^9$  es hidrógeno o halógeno, y  $R^{10}$  es hidrógeno.

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

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:



II

en donde W, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se han definido antes para la fórmula I.

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

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

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

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

15 Excepto cuando se define expresamente de otra forma, se usan las siguientes definiciones de expresiones a lo largo de esta memoria descriptiva.

20 Por "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se entiende 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<sub>1-6</sub>. Los radicales alquilo más preferidos son alquilo C<sub>1-3</sub>.

Por "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>", "alqueno inferior" y "alqueno" se entiende 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 alqueno inferiores que tienen 3-5 átomos de carbono.

25 Por "alquino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", "alquino inferior" y "alquino" se entiende 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 alquino que tienen 3-5 átomos de carbono.

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

30 Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo), múltiples anillos (p. ej., bifenilo) o múltiples anillos 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 hidroxilo.

35 Por "heteroarilo" se entiende uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluyen sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los restos espiro también están incluidos en el alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono, di o trisustituidos con, p. ej., halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

Como se usa en la presente memoria, los términos "carbociclo", "carbocíclico", "cicloalquilo" o "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" se

refieren a radicales carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico o un sistema policíclico condensado, y puede estar condensado con un anillo aromático. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo en la presente memoria no están sustituidos o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con

5 varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), monoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Por "heterociclo" o "heterociclilo" se entiende uno o más sistemas de anillos carbocíclicos de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluyen sistemas de anillos condensados de 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Un sistema condensado puede ser un heterociclo condensado con un grupo aromático. Los heterociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tianilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los restos espiránicos también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, derivados de los grupos listados antes, pueden estar unidos por C o unidos por N, cuando esto es 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 heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo se sustituyen por restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria no están sustituidos o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), monoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "arilalquilo" significa un resto alquilo (como se ha definido antes) sustituido con uno o más restos arilo (también como se han definido antes). Los radicales arilalquilo más preferidos son aril-alquilos(C<sub>1-3</sub>). Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un resto alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un resto heteroarilo (también como se ha definido antes). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroaril(de 5 o 6 miembros)-alquilos(C<sub>1-3</sub>). Los ejemplos incluyen oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un resto alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un resto heterociclilo (también como se ha definido antes). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclil(de 5 o 6 miembros)-alquilos(C<sub>1-3</sub>). Los ejemplos incluyen tetrahydropiranilmetilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un resto alquilo (como se ha definido antes) sustituido con un resto cicloalquilo (también como se ha definido antes). Los radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquil(de 5 o 6 miembros)-alquilos(C<sub>1-3</sub>). Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

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

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácido o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de la presente invención, son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como sales de acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihydrocloruro, edisliato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hydrocloruro, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxatato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro, y valerato. Puesto que un solo compuestos de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o trisales en un solo compuesto.

En el caso de un resto ácido en un compuesto de la presente invención, se puede formar una sal por tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto básico, en particular 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-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletibencilamina, dibenciletilendiamina, y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglusamina, 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.

Con respecto a los restos básicos, una sal se forma por el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, en particular un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas preferidas de este tipo incluyen, por ejemplo, las sales hidroclicóricas, hidrobromicas, hidroyódicas, sulfúricas, fosfóricas o similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácido fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-canfórico, glutámico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal de este tipo especialmente preferida es una sal de hidrocloreuro o sulfato de un compuesto de la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, cuando se usan 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, cuando m o t es 2, los términos  $(CR^4R^5)_m$  o  $(CR^4R^5)_t$  pueden ser iguales a  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$  o cualquier número de restos similares que están dentro del alcance de las definiciones de  $R^4$  y  $R^5$ .

Algunos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantiómeras. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, se considera que 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 enantiómeras, una o más formas diastereoisómeras, o mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos dichos tautómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son iguales que los citados en la presente invención, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como  $^1H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  y  $^{36}Cl$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados antes y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3H$  y  $^{14}C$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritidos, 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 la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis, y por lo tanto, en algunos casos pueden ser preferidos. El compuesto marcado con isótopo de la presente invención y sus profármacos en general se pueden preparar llevando a cabo procedimientos descritos en los siguientes esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmulas I-IIIb y dichos compuestos para usar en el tratamiento de trastornos proliferativos o crecimiento celular anómalo. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en donde un resto de aminoácido o una cadena de polipéptido de dos o más (p. ej., 2, 3 o 4) restos de aminoácido está unido de forma covalente por un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los restos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos naturales indicados habitualmente por símbolos de tres letras, y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. También se ilustran tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivatizar como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar usando grupos que incluyen, pero no se limitan a hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, como se indica en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115. Los profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino también se ilustran, como son profármacos de carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo 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 grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito antes, también están abarcados. Se describen profármacos de este tipo en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos dichos restos profármacos pueden incorporar grupos, incluyendo pero no limitado a grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico.

Debe entenderse que en casos donde se usan dos o más radicales sucesivos para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento del cáncer, tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p. ej. psoriasis), reestenosis o de próstata (p. ej., hiperplasia prostática benigna (BPH)).

15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también se refiere a una composición farmacéutica útil para prevenir la implantación de blastocito en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también se refiere a una composición farmacéutica útil para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es útil para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

30 La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un mamífero. En una realización, el compuesto es para usar en el tratamiento del cáncer tal como de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, cáncer ginecológico o de tiroides. En otra realización, el compuesto es para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), reestenosis, o próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (BPH)).

35 La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, y antiandrógenos para usar en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.

40 La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero. La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir la implantación de blastocito en un mamífero.

45 La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. En una realización, el compuesto se usa en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

50 Los pacientes que se pueden tratar con compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o hidratos de dichos compuestos, de acuerdo con esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se ha diagnosticado que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, LMMC, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer



uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (p. ej., sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva). Enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasias del sistema nervioso central (p. ej., linfoma del SNC primario, tumores de la médula espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas pituitario).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad de un compuesto quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato y el compuesto quimioterapéutico juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo. Actualmente se conocen muchos compuestos quimioterapéuticos en la técnica. En una realización, el compuesto quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos.

La invención se refiere además a un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en combinación con terapia de radiación, en la inhibición del crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato, en combinación con la terapia de radiación son eficaces en la inhibición del crecimiento celular anómalo o tratamiento de la enfermedad hiperproliferativa en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la materia, 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 se puede determinar como se describe en la presente memoria.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer más sensibles a las células anómalas al tratamiento con radiación con el fin de matar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para usar en la sensibilización de células anómalas en un mamífero para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se pueden determinar de acuerdo con los medios para determinar las cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en la presente memoria.

La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus derivados marcado con isótopo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferativos, para usar, y a una composición farmacéutica útil para inhibir el crecimiento celular anómalo.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteasas de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteasas de matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden usar junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteasas de la matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre, 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo, 1996), solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio, 1997), solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre, 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero, 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero, 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto, 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto, 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto, 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio, 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio, 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio, 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo, 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre, 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre, 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio, 1999), solicitud de patente internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio, 1998), solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo, 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña nº 9912961.1 (presentada el 3 de junio, 1999), solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/148.464 (presentada el 12 de agosto, 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (presentada el 26 de enero, 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (presentada el 19 de enero, 1999), y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio, 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o no tienen actividad inhibitoria de MMP-1. Son más preferidos los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a otras metaloproteasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

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

Las expresiones "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de forma intercambiable en esta solicitud.

5 El "crecimiento celular anómalo", como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (p. ej., pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o por la expresión en exceso de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de tirosina quinasa; (3) cualesquiera tumores que proliferan por receptores tirosinas quinasa; (4) cualesquiera tumores que proliferan por activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasa.

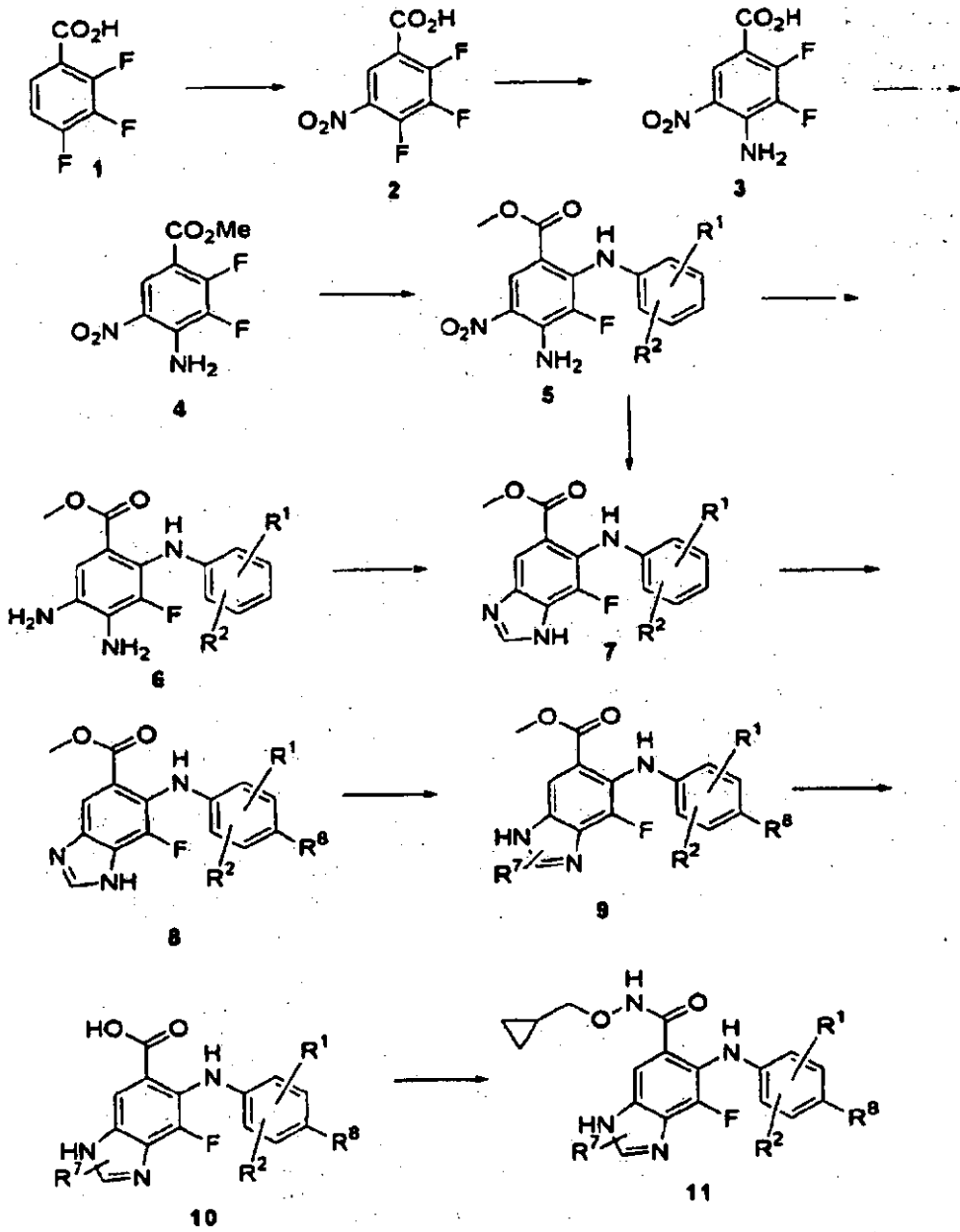
10 El término "tratar", como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, significa, invertir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir el trastorno o afección al que se aplican dichos términos, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

15 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 farmacéuticamente aceptables.

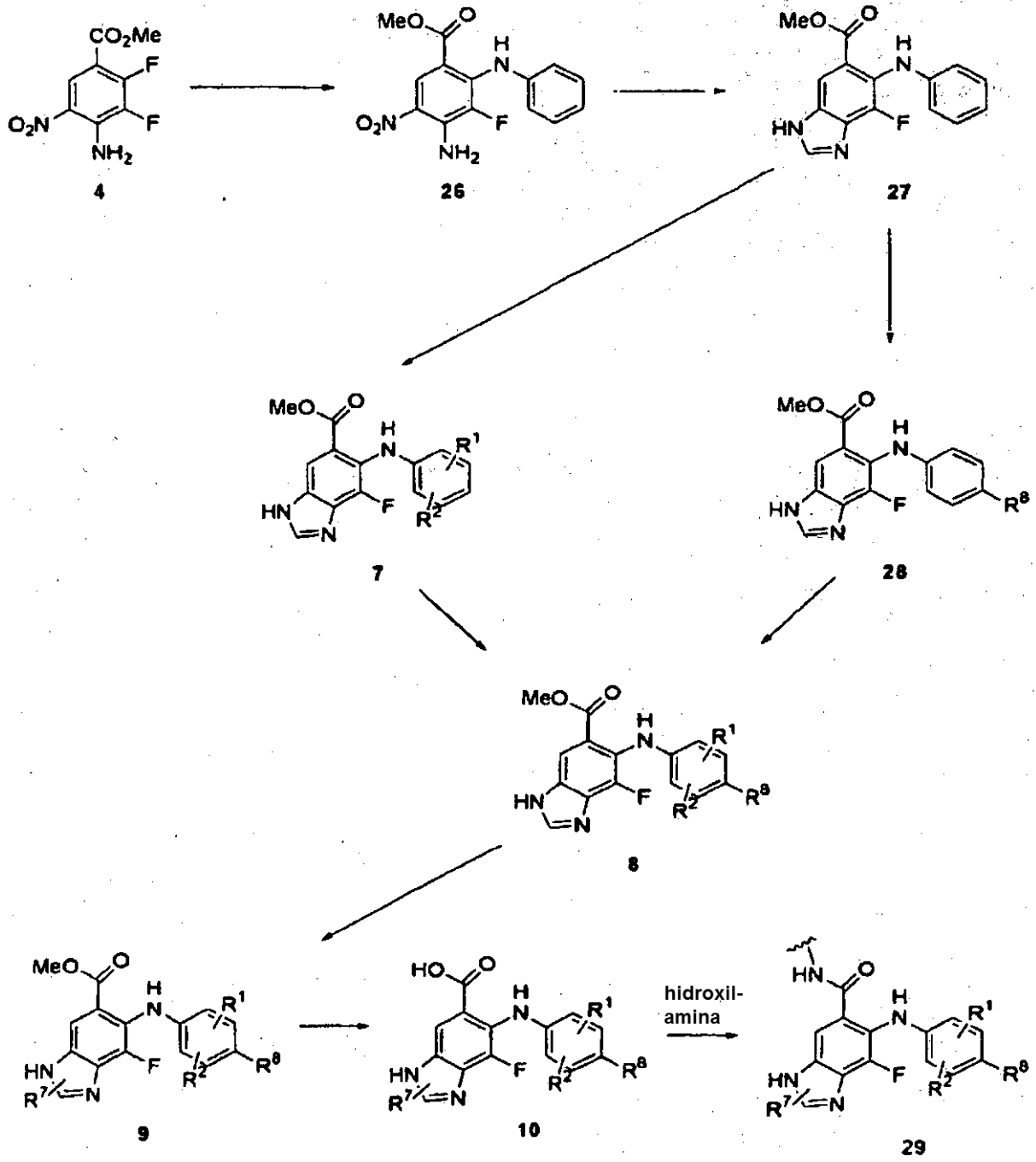
Los ejemplos presentados a continuación se pretende que ilustren realizaciones particulares de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ninguna forma.

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

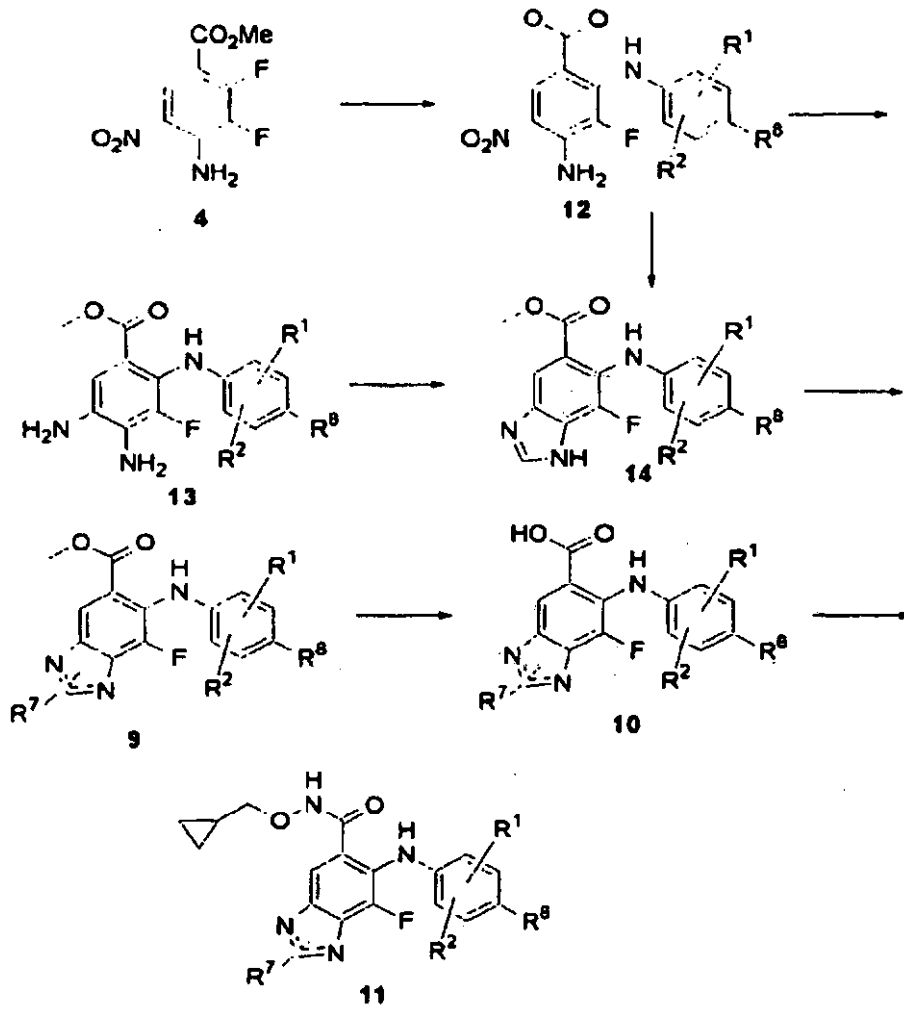
Esquema 1



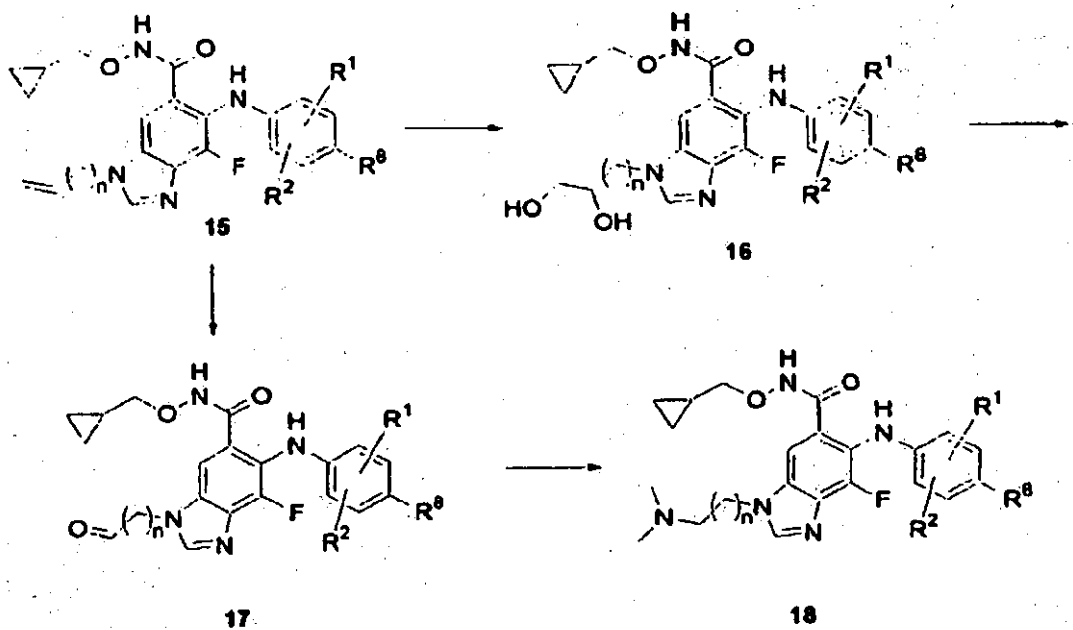
Esquema 1a



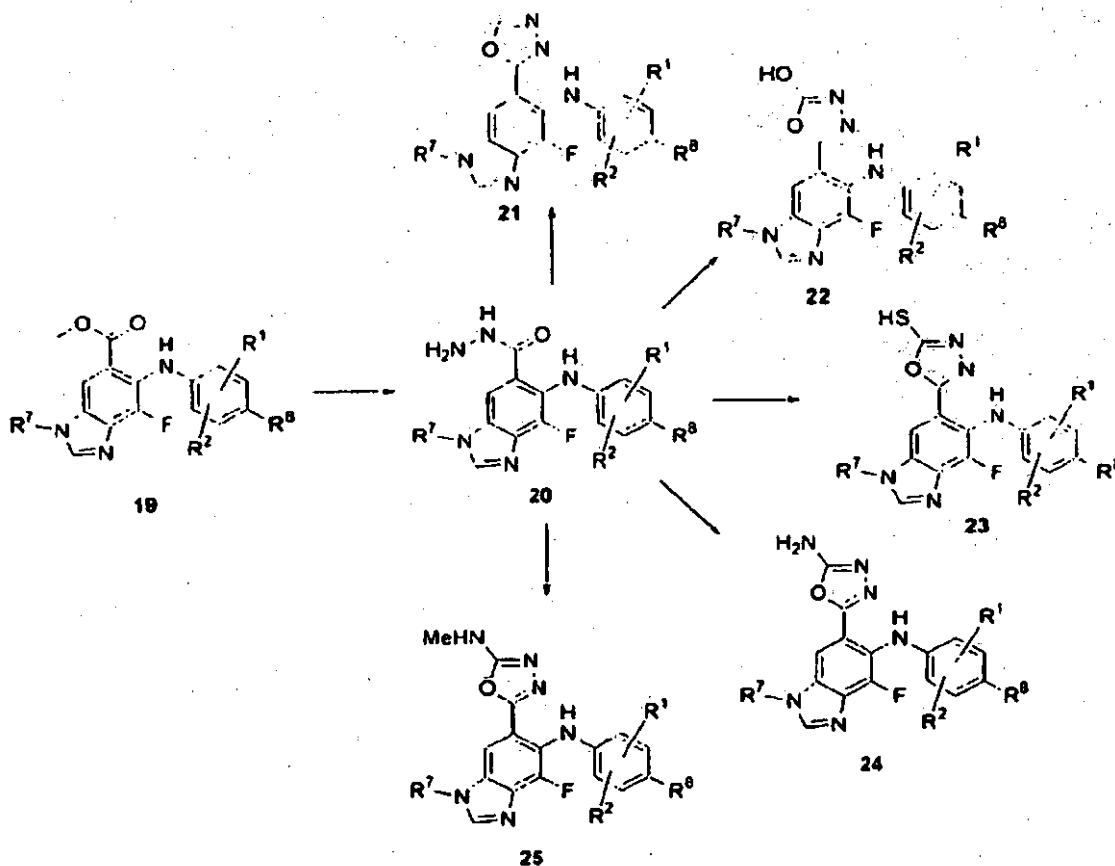
Esquema 2



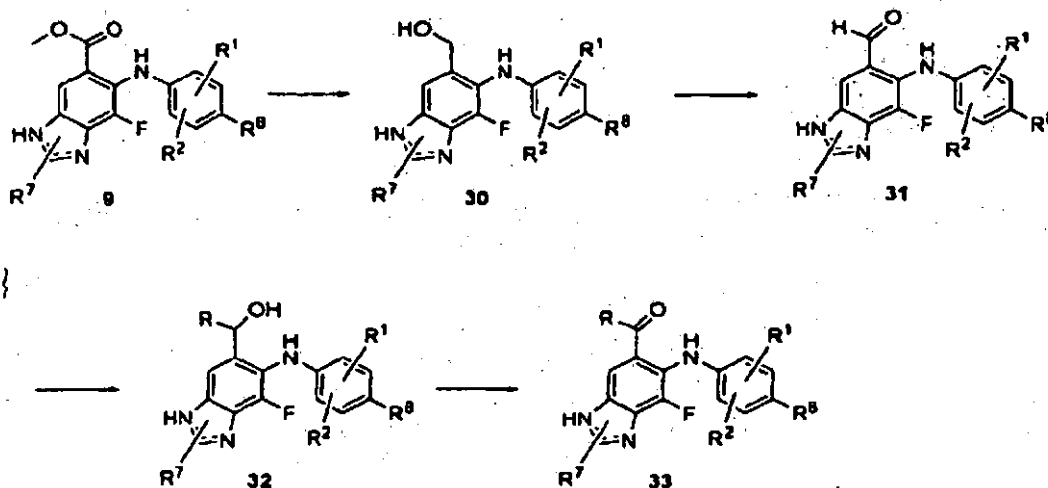
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



5 Los métodos sintéticos 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, 2000).

Los ejemplos presentados a continuación se pretende que ilustren realizaciones particulares de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ninguna forma.

10 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 se nitra usando condiciones convencionales, preferiblemente ácido nítrico fumante en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. En la etapa 2, la anilina se prepara por

desplazamiento de fluoruro con  $\text{NH}_4\text{OH}$  a temperatura ambiente en agua, seguido de la acidificación con cuidado de ácido mineral concentrado a pH cercano a 0. En la etapa 3, el éster se prepara por métodos convencionales, incluyendo pero no limitado a esterificación de Fisher ( $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), y reacción con  $\text{TMSCHN}_2$  en disolventes adecuados tales como  $\text{PhMe/MeOH}$  o  $\text{THF/MeOH}$ . En la etapa 4, se prepara el derivado dianilino calentando (de 60 a 200°C) el éster con un exceso de la anilina adecuada sola 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 agitación del éster con 10 equivalentes de anilina en xilenos a temperatura de reflujo hasta reacción completa. En la etapa 5, el nitro-areno se reduce para producir la diamina por condiciones de reducción convencionales, que incluyen, pero no se limitan a  $\text{H}_2$ , y  $\text{Pd/C}$  o  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  o níquel Raney en disolvente orgánico como  $\text{EtOH}$  o  $\text{THF}$ ,  $\text{Fe}$  en  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Zn}$  en  $\text{AcOH}$  o  $\text{Zn}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac.) en  $\text{MeOH}$ . En la etapa 6, se lleva a cabo la ciclación de la diamina calentando con ácido fórmico solo o acetato de formamida en un disolvente adecuado tal como  $\text{EtOH}$ . Alternativamente, cuando  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^3$  no son iguales a halógeno, el nitroareno se puede convertir directamente en el bencimidazol en la etapa 7, calentando en ácido fórmico con  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$  u otra fuente de paladio tal como  $\text{Pd/C}$ . En la etapa 8, se puede incorporar un haluro por métodos convencionales, incluyendo, pero no limitado a  $\text{NBS}$  o  $\text{NCS}$  y  $\text{pTsOH}$  en codisolventes orgánicos como  $\text{THF}$  y  $\text{MeOH}$ . En la etapa 9, el bencimidazol se alquila para dar una mezcla casi igual de productos  $\text{N1}$  y  $\text{N3}$  que se pueden separar por técnicas convencionales, incluyendo, por ejemplo, cromatografía y trituración. La alquilación se lleva a cabo usando un agente alquilante como un haluro de alquilo y base como  $\text{NaH}$ , o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en disolvente orgánico adecuado como  $\text{DMF}$  o  $\text{THF}$ , a temperaturas en el intervalo de 0 a 80°C.  $\text{R}^7$  se puede modificar además por diferentes métodos sintéticos conocidos en la técnica, como se ilustra más adelante. En la etapa 10, el éster se hidroliza por métodos de saponificación convencionales. Después, el ácido se convierte en el hidroxamato deseado en la etapa 11 por procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo, pero no limitado a  $\text{EDCI}$ ,  $\text{HOBt}$  o  $\text{PyBOP}$  y la hidroxilamina adecuada en disolventes orgánicos adecuados tales como  $\text{DMF}$ ,  $\text{THF}$  o cloruro de metileno.

El esquema 2 ilustra un ejemplo en el que el sustituyente  $\text{R}^8$  está en la anilina antes del procedimiento de acoplamiento con el nitro-éster. La descripción de la reacción es exactamente como para el esquema 1, excepto que no hay necesidad de incorporar  $\text{R}^8$  puesto que está presente en la anilina desde el principio.

En el esquema 3, se ilustra la preparación de derivados de N3-alquil-amino-bencimidazol. En la etapa 1, el alqueno terminal del hidroxamato de bencimidazol N3-alquilado se dihidroxila usando un oxidante adecuado, como  $\text{OsO}_4$  en disolvente adecuado, o  $\text{KMnO}_4$  o  $\text{h}$ ,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{AcOH}$ , agua. Después el diol se oxida más en la etapa 2 mediante  $\text{NaIO}_4$  o  $\text{Pb(OAc)}_4$  en mezcla bifásica adecuada para dar el aldehído. Alternativamente (etapa 3), el alqueno se puede convertir directamente en el aldehído por métodos estándar que incluyen, pero no se limitan a ozono/ $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$  o  $\text{KMnO}_4$ . En la etapa 4, la amina se prepara por aminación reductora usando métodos convencionales, tales como  $\text{Na(CN)BH}_3$ ,  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ ,  $\text{NMe}_4\text{BH(OAc)}_3$  con o sin  $\text{AcOH}$  en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o  $\text{THF}$ . La aminación reductora preferida es tratar el aldehído con amina,  $\text{Me}_4\text{NBH(OAc)}_3$  y ácido acético en  $\text{MeCN}$  a temperatura ambiente.

El esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde  $\text{W}$  es heterocíclico. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en la hidrazida por agitación con hidrazina en un disolvente adecuado tal como  $\text{EtOH}$  a temperaturas de 50 a 100°C. El derivado heterocíclico deseado después se prepara por ciclación con el reactivo adecuado. Para el oxadiazol 21, la hidrazida se trata con un ortoformiato como ortoformiato de trietilo, y un catalizador ácido tal como  $\text{pTsOH}$  en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{EtOH}$  a temperaturas elevadas (50-100°C). Para el hidroxí-oxadiazol 22 la hidrazida se puede ciclar con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonildiimidazol en un disolvente orgánico adecuado como tolueno a temperaturas en el intervalo de 50 a 120°C. El mercapto-oxadiazol 23 se puede preparar por reacción con disulfuro de carbono, y base como  $\text{KOH}$  en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{EtOH}$  a temperaturas elevadas (50-100°C). El amino-oxadiazol 24 se puede hacer por reacción con  $\text{BrCN}$  y base como  $\text{NaHCO}_3$ , en un sistema de disolventes bifásico adecuado como dioxano y agua, a temperatura ambiente. Finalmente, el amino-oxadiazol sustituido 25 se puede preparar haciendo reaccionar primero la hidrazida con un isotiocianato adecuado en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{DMF}$  o  $\text{THF}$  a temperaturas en el intervalo de 25 a 100°C. El compuesto intermedio se puede aislar o se puede ciclar directamente con el tratamiento con  $\text{EDCI}$  u otra carbodiimida en un disolvente orgánico adecuado como  $\text{THF}$  o  $\text{DMF}$  a temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a 80°C.

En el esquema 5, se ilustra la preparación de derivados de ceto-bencimidazol. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en el alcohol bencílico por métodos de reducción convencionales, preferiblemente  $\text{LAH}$  en  $\text{THF}$  a 0°C o  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{EtOH:THF}$  a temperatura ambiente. La oxidación al aldehído se puede llevar a cabo en la etapa 2 usando  $\text{MnO}_2$  en acetona: $\text{THF}$  a 50°C. En la etapa 3, se pueden añadir reactivos organometálicos, tales como reactivos organolíticos y reactivos de Grignard, al aldehído en  $\text{THF}$  a baja temperatura (p. ej., -78°C) para dar el alcohol bencílico sustituido. Los derivados ceto se pueden preparar en la etapa 4 por oxidación del alcohol bencílico en condiciones convencionales tales como oxidación de Swern o Dess-Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos para 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 de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (p. ej., alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes

enantiómeros puros. Todos dichos isómeros, incluyendo mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros puros, se consideran parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar mediante el siguiente procedimiento. MEK1 (2-393) constitutivamente activa marcada con 6 His N-terminales se expresa en *E. coli* 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  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-fosfato del  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP en ERK2 marcada con His N-terminal, que es expresada 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  $\mu$ l) comprende Herpes 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM,  $\beta$ -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato-Na 100  $\mu$ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM, y ERK2 1  $\mu$ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se llevan a cabo a una concentración final de DMSO de 1%. Las reacciones se inician por la adición de ATP 10  $\mu$ M (con  $\gamma$ -<sup>33</sup>P-ATP 0,5  $\mu$ Ci/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan en placas de filtro B de fibra de vidrio, y se separa por lavado el exceso de ATP marcado usando un recolector Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30  $\mu$ l/pocillo de Packard Microscint 20, y se hace el recuento en las placas usando un Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos de la invención presentaban una CI<sub>50</sub> menor que 50 micromolar.

Los siguientes compuestos ilustran compuestos de dicha actividad.

Compuesto nº
8n
11b
11c
11p
18i
29c
29i
29s
29t
29bb
29lll
29mmm

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

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y del criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, aunque en otros casos se pueden usar cantidades todavía mayores sin producir ningún efecto secundario peligroso, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

El compuesto activo se puede aplicar como una sola terapia o puede implicar una o más de otras sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas, por ejemplo, de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex<sup>TM</sup> (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex<sup>TM</sup> (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Este tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un



vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros medicamentos o agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

5 Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas farmacéuticas se pueden tamponar de forma adecuada, si se desea.

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen diferentes excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden usar junto con diferentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco, para fines de formación de comprimidos. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en los mismos se puede combinar con diferentes edulcorantes o agentes saborizantes, materiales 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.

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

25 Los ejemplos y preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican más los compuestos de la presente invención y métodos de preparación de dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna forma por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, moléculas con un solo centro quiral, salvo que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, salvo que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica de diastereoisómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereoisómeros individuales por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

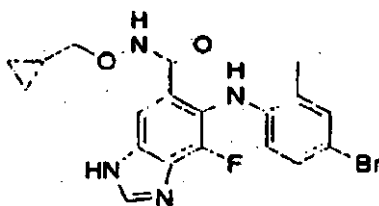
La invención se ilustra más mediante los siguientes ejemplos.

30 Los materiales de partida y diferentes compuestos intermedios se pueden obtener de fuentes comerciales, se pueden preparar a partir de compuestos orgánicos disponibles en el comercio o se pueden preparar usando métodos sintéticos bien conocidos.

Los ejemplos representativos de los métodos para preparar compuestos intermedios de la invención se exponen a continuación.

### 35 Ejemplos

#### Ejemplo 1



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-1-metil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11a)

Etapas A: ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2

40 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, se carga con 125 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. 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 5 porciones a lo largo de 90 minutos. La solución amarillo parduzca oscura se agita durante 60 min, momento en el que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se vierte en 1 litro de una mezcla de hielo:agua y se extrae con éter dietílico (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 min, después de cuyo tiempo se filtra para dar 29 g (92%) del producto deseado limpio en forma de un sólido amarillento: MS APCI (-) m/z 220 (M-1) detectado.

## Etapa B: ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3

Se añade solución de hidróxido amónico (~30% en agua) (35 ml, 271 mmol) a una solución del 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 completarse la adición de hidróxido amónico, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente con agitación. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade con cuidado HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción está cerca de 0. La mezcla de reacción se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar 14 g (95%) del producto puro deseado: 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 solución 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 completarse la adición, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, se destruye el exceso de TMS-diazometano mediante la adición cuidadosa de ácido acético. Después la reacción se concentra a presión reducida y se seca a vacío para dar 1,95 g (92%) del producto puro deseado: 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

El éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (12,0 g, 51,7 mmol) se suspende en xilenos (60 ml) y se añade *orto*-toluidina (55,2 ml, 517 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 36 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con solución acuosa de HCl al 10%. Los lavados acuosos se extraen con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo sinterizado, lavando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) está casi limpia por HPLC. La segunda (1 litro) y la tercera (1 litro) fracción están solo parcialmente puras. La primera fracción se concentra a presión reducida y se tritura con éter dietílico para dar 11,2 g (68%) del producto deseado limpio en forma de 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*-benzoimidazol-5-carboxílico 7a

El 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)<sub>2</sub>/C al 20% (1,57 g, 2,95 mmol) en 25 ml de EtOH se calientan con agitación a 95°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden 0,5 g de Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20% y 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de reacción se calienta a 95°C con agitación. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite lavando con EtOH. El filtrado se concentra a presión reducida hasta que precipita el producto deseado. 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. Se repite la concentración de etanol, filtración de producto varias veces. Se recuperan 1,09 g (74%) del producto puro deseado: 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*-benzoimidazol-5-carboxílico 8a

El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 7a (2,00 g, 6,68 mmol) se suspende en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (60 ml) y se enfría a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución 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·H<sub>2</sub>O (1,9 g, 10,0 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta a 0°C y después de 1 h se calienta a t.a. Después de 16 h, se añade más NBS (0,12 g, 0,67 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se inactiva por adición de solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con cloruro de metileno para dar 2,00 g (79%) del producto puro deseado: MS APCI (+) *m/z* 380, 378 (M+1 patrón de Br) detectado.

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

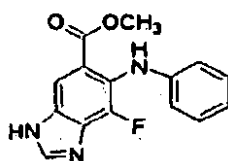
El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8a (63 mg, 0,167 mmol) se suspende en MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH al 20% (400 µl). Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade gota a gota solución de HCl 1 N hasta que el pH es de 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar 58 mg (95%) del producto deseado: MS APCI (+) *m/z* 366, 364 (M+1 patrón de Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 364, 362 (M-1 patrón de Br) detectado.

55

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

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

Ejemplo 2



15 Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (27a)

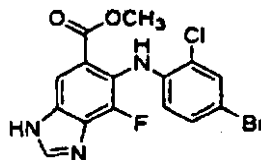
Etapa A: éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro- 2-fenilamino-benzoico 26a

20 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, 101 mmol). La mezcla de reacción se agita a 125°C durante 16 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitan de la solución. Los sólidos se recogen por filtración y se lavan con xilenos y después éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmol) de sólido amarillo que es el producto puro deseado. El filtrado se concentra a presión reducida, se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se descarga a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran a presión reducida para dar un sólido marrón que se tritura con éter dietílico para dar 5,47 g (17,91 mmol) de sólido amarillo que es el producto puro deseado. El rendimiento de los productos combinados es 27,69 g (90%). MS APCI (-) *m/z* 304 (M-1) detectado.

Etapa B: éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 27a

30 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)<sub>2</sub>/C al 20% (9,00 g, 16,91 mmol) en etanol (250 ml) se agitan a 40°C durante 2 horas en atmósfera de N<sub>2</sub> y después a 95°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite lavando 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 en forma de un sólido marrón. MS APCI (+) *m/z* 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 284 (M-1) detectado.

Ejemplo 3



35 Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (8b)

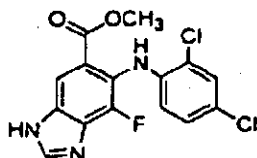
Etapa A: éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 28a

40 El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 27a (4,99 g, 17,51 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 ml). Se añade *N*-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmol) en forma de un sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactiva por adición de solución acuosa saturada de bisulfito sódico. Después, la mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación, 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar 6,38 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido marrón. MS ESI (+) *m/z* 364, 366 (M+ patrón de Br) detectado.

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

5 El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 28a (6,38 g, 17,51 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 ml). Se añade *N*-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmol) en forma de sólido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de  $N_2$  hasta que la reacción se ha completado (5-6 días). La mezcla de reacción se inactiva por la adición de solución acuosa saturada de bisulfito sódico 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 puro deseado en forma de un sólido beige. MS ESI (+)  $m/z$  398, 400 ( $M+$  patrón de Br) detectado.

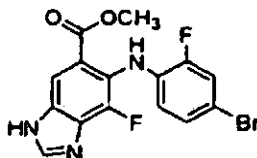
Ejemplo 4



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

15 El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 27a (1,00 g, 3,51 mmol) se suspende en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 ml) y se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $N_2$ . Se añade  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (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 a  $0^\circ\text{C}$  para dar una solución y después 30 min más tarde se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se inactiva por adición de solución acuosa saturada de bisulfito sódico y se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 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 puro deseado. MS ESI (+)  $m/z$  355, 357 ( $M+$  patrón de Cl) detectado.

Ejemplo 5



25 Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (8d)

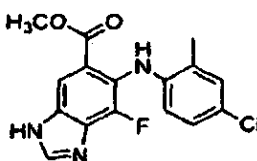
Etapa A: éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b

30 El éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (1,50 g, 6,46 mmol) se suspende en xilenos (7,5 ml) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 ml, 64,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a  $140^\circ\text{C}$  en atmósfera de  $N_2$ . Después de agitar durante 6 días, la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1 litro) para dar un filtrado naranja. El filtrado se concentra hasta 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 puro deseado. MS APCI (-)  $m/z$  322 ( $M-1$ ) detectado.

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

35 El éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b se convierte mediante los procedimientos de reducción/ciclación y bromación descritos antes para dar el producto deseado. MS ESI (+)  $m/z$  382, 384 ( $M+$ , patrón de Br) detectado.

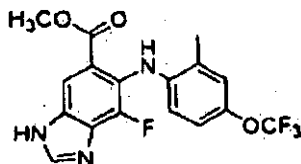
Ejemplo 6



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

El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 7a se convierte por el procedimiento descrito ya 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 de Cl) detectado.

5 Ejemplo 7



El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(1-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (8f)

Etapa A: éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico 12a

10 El éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (0,50 g, 2,15 mmol) se suspende 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 N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla de material de partida y producto. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación y se añaden éter dietílico y solución acuosa de HCl 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 (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en cloruro de metileno y se descarga a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. El 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 más por FCC (eluyendo con cloruro de metileno al 100%) para dar 0,39 g (45%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo. MS APCI (-) *m/z* 402 (M-1) detectado.

20 Etapa B: éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8f

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

Ejemplo 8

25 Preparación de hidroxilaminas

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

(i) O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina

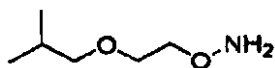
Etapa A: 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona

30 Se añade DEAD (10 ml, 63 mmol) a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 ml, 63 mmol), PPh<sub>3</sub> (17 g, 63 mmol), y N-hidroxifalimida (10 g, 62 mmol) en THF (170 ml). La solución naranja resultante se agita 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y los sólidos se filtran lavando con CHCl<sub>3</sub>. El filtrado se concentra de nuevo, y los sólidos se filtran lavando con CHCl<sub>3</sub>. Este procedimiento se repite hasta que no se forma precipitado. Los sólidos amarillentos finales se recrystalizan en EtOH para dar el producto deseado (7,7 g, 55%).

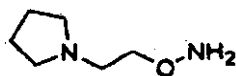
Etapa B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina

35 A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona (7,7 g, 35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a temperatura ambiente se añade metilhidrazina (2,0 ml, 36 mmol). La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos blancos se separan por filtración. El disolvente se destila con cuidado a presión reducida, después se concentra el destilado a vacío (20 torr, 57-58°C) para dar el producto deseado (2,2 g, 68%).

40 (ii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se ha descrito antes usando los alcoholes adecuados. Las isoindol-1,3-dionas intermedias se purifican por cromatografía ultrarrápida.



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



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



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



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



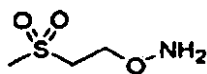
- 10 La O-(2-fenilsulfanil-etil)-hidroxilamina se usa directamente sin purificación.



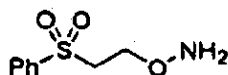
La O-(3-metilsulfanil-propil)-hidroxilamina se usa directamente sin purificación.

(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir de la isoindol-1,3-diona adecuada por oxidación usando Oxone (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1287), y después desprotección como se ha descrito antes.

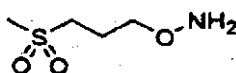
15



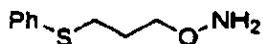
La O-(2-metanosulfonyl-etil)-hidroxilamina se usa directamente sin purificación.



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



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



La O-(3-fenilsulfanil-propil)-hidroxilamina se prepara a partir de PhSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br y N-hidroxifalimida por el procedimiento de la patente WO 0018790 y después se desprotege por el procedimiento descrito antes y se usa directamente sin purificación. (iv)

25



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

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

- 30 Etapa A: hidrobromuro de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina

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

Etapa B: éster *terc*-butilico del ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico

5 A una solución de hidrobromuro de *O*-(2-bromo-etil)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (110 mg, 0,49 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente, se añade Et<sub>3</sub>N (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<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100%) para dar el producto deseado (81 mg, 75%).

Etapa C: éster *terc*-butilico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico

10 A una solución del éster *terc*-butilico del ácido (2-bromo-etoxi)-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<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2%) para dar el producto deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) m/z 247 detectado.

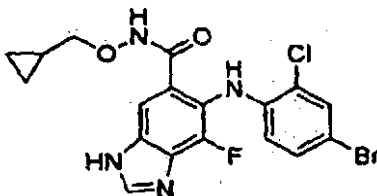
Etapa D: dihidrocloruro de *O*-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina

15 A una solución del éster *terc*-butilico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico (118 mg, 0,48 mmol) en MeOH (1 ml) se añade solución en dioxano de HCl 4 M (2,4 ml, 9,60 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Después de 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%).

20 (vi) Las isoindol-1,3-dionas intermedias de las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir del haluro de alquilo adecuado y *N*-hidroxiftalimida, por el procedimiento descrito en *J. Heterocyclic Chem.* 2000, 37, 827-830. Las isoindol-1,3-dionas se desprotegen por el procedimiento descrito antes: *O*-but-3-enil-hidroxilamina; *O*-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-hidroxilamina; *O*-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y *O*-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

(vii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describe en el documento WO 0206213: *O*-(2-viniloxy-etil)-hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-metil-propan-2-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; y éster *terc*-butilico del ácido (2-aminooxietil)-metil-carbámico.

## Ejemplo 9

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-1-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico (11b)

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

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

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

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

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

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

Etapa D: éster metílico del ácido 6-(4-bromo-1-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8b

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

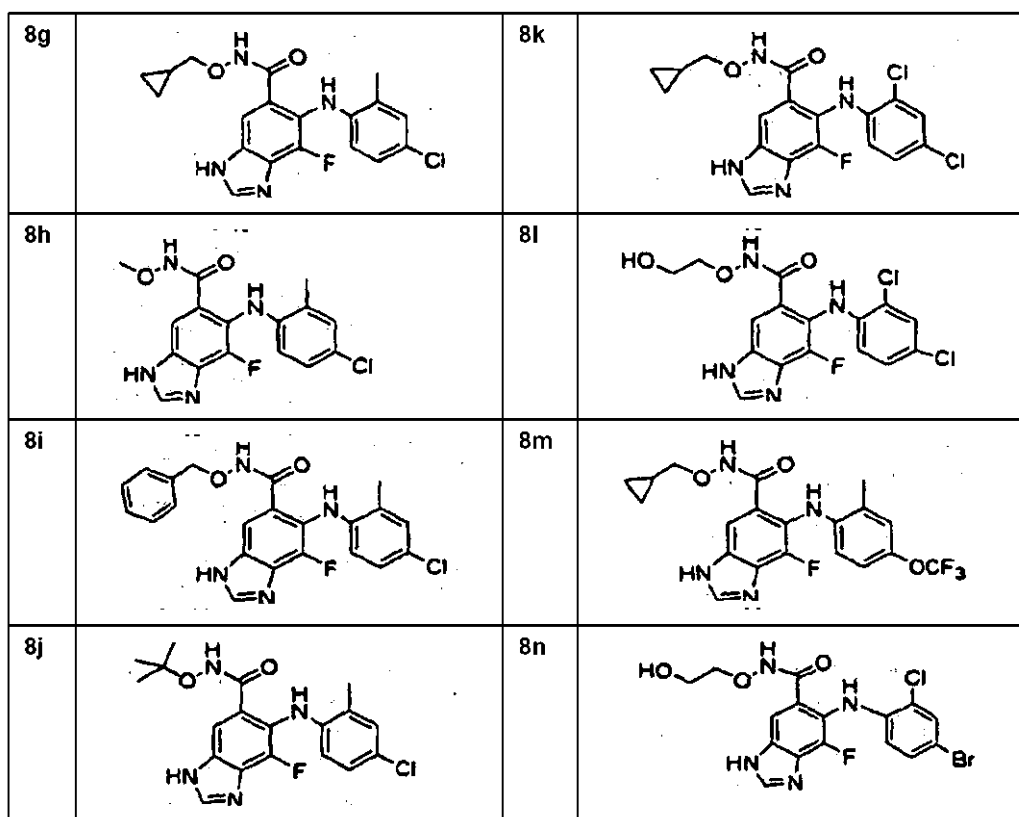
10 Etapa E: ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10b

El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8b (58 mg, 0,146 mmol) se suspende 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 solución de HCl al 10%. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. La trituración con MeOH da 22 mg (39%) del producto puro deseado.

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

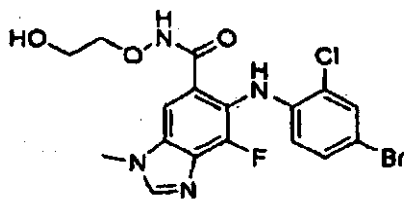
El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10b (22 mg, 0,057 mmol) se disuelve en DMF (1 ml) y se añade HOBt (9 mg, 0,062 mmol) seguido de trietilamina (18 ml, 0,132 mmol). Se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (8 mg, 0,062 mmol) seguido de EDCI (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 solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar 23 mg (89%) del producto puro deseado. MS APCI (+) *m/z* 455, 453 (M+ patrón de Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 453, 451 (M- patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132,95 (s).

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 1 y en este ejemplo 9, usando el ácido carboxílico adecuado y la hidroxilamina adecuada:





## Ejemplo 10



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

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

Una solución del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 8b (150 mg, 0,38 mmol), yodometano (28  $\mu$ l, 0,45 mmol) y carbonato potásico (78 mg, 0,56 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se agita a 75°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de carbonato potásico (2x), salmuera, y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La cromatografía en columna ultrarrápida (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-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 9a más móvil, en forma de un sólido blanco. RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -133,5 (s) MS APCI (+)  $m/z$  412, 414 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado. También se aíslan 54 mg (35%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco. RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -139,9 (s). MS APCI (+)  $m/z$  412, 414 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

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

El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 9a (56 mg, 0,14 mmol) se disuelve en THF/agua 2:1 (3 ml) y se añade NaOH (0,55 ml, solución acuosa 1,0 M, 0,55 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se reduce a una cuarta parte de su volumen inicial mediante evaporación en rotavapor y el resto se diluye hasta 50 ml con agua. La solución acuosa se acidifica a pH 2 por adición de solución acuosa de HCl 1,0 M y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo 1:1 (3x), se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) del ácido carboxílico puro en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+)  $m/z$  397, 398 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

- 25 Etapa C: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 29a

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 10c (2,00 g, 5,0 mmol), *O*-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmol), HOBt (0,88 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,61 ml, 2,3 mmol) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmol) se disuelven en dimetilformamida (52 ml) y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x), solución saturada de carbonato potásico (2x), solución saturada de cloruro amónico (2x), salmuera, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentra a presión reducida hasta un sólido blanquecino. La trituración del sólido con éter dietílico proporciona 2,18 g (90%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino MS ESI (+)  $m/z$  483, 485 ( $\text{M}^+$  patrón de Br) detectado.

- 35 Etapa D: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 29c

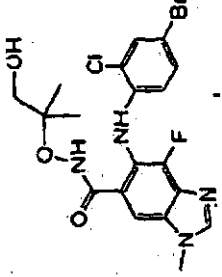
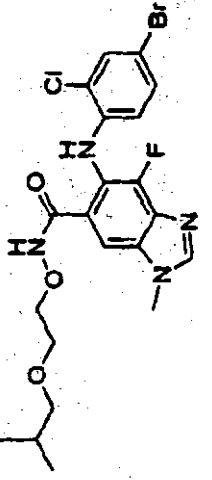
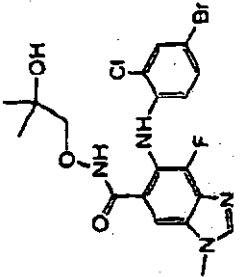
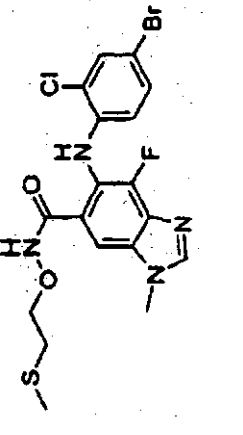
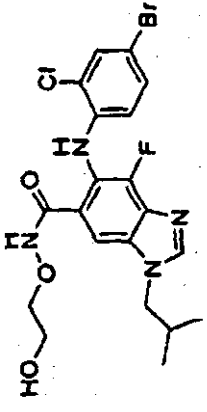
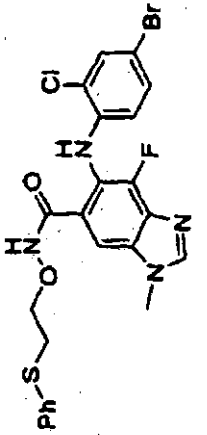
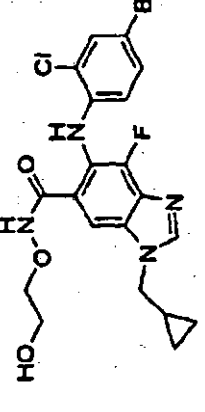
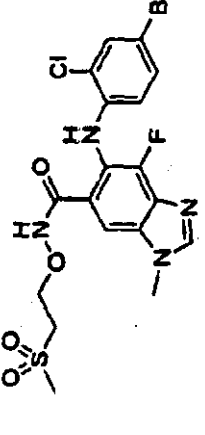
Se añade ácido clorhídrico (14 ml, solución acuosa 1,0 M, 14 mmol) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico 29a (2,18 g, 4,50 mmol) en etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se deja agitar durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad mediante evaporación en rotavapor y los sólidos se reparten entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y solución saturada de carbonato potásico. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 (3x), los extractos orgánicos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentran para proporcionar 2,1 g (100%) de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+)  $m/z$  457, 459 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  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). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ) -133,68 (s).

## 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 adecuado (etapa A) y la hidroxilamina adecuada (etapa C):

29d		29ff	
29e		29gg	
29f		29hh	
29g		29ii	
29h		29jj	

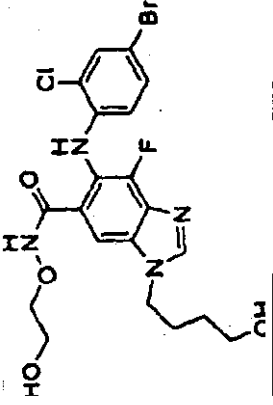
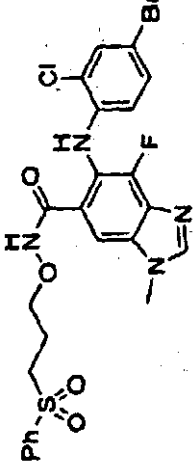
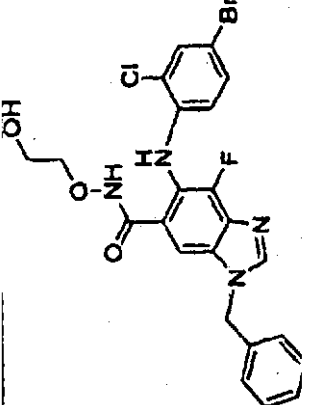
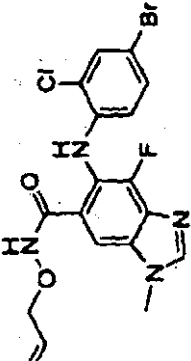
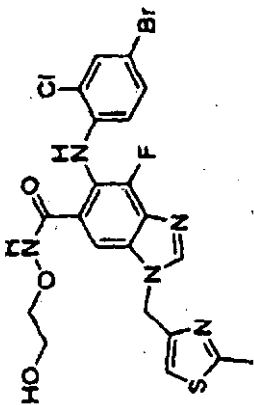
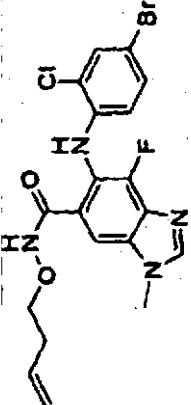
(continuación)

29i		29kk	
29j		29ll	
29k		29mm	
29l		29nn	

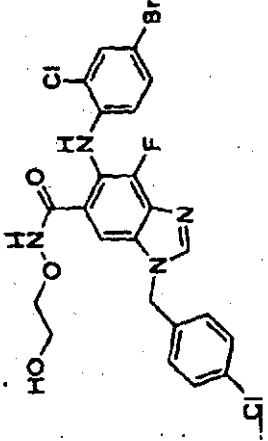
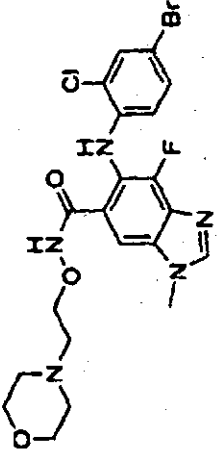
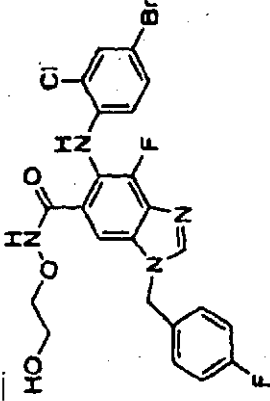
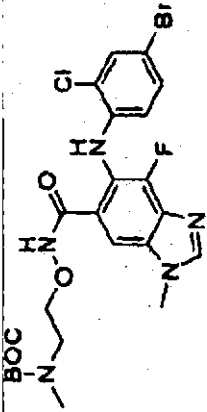
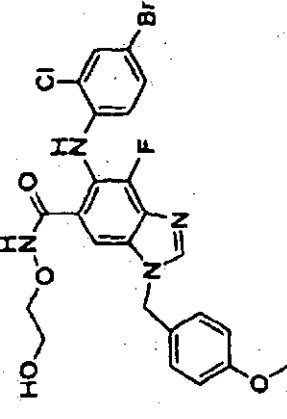
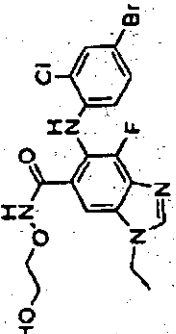
(continuación)

29m		29oo	
29n		29pp	
29o		29qq	
29p		29rr	

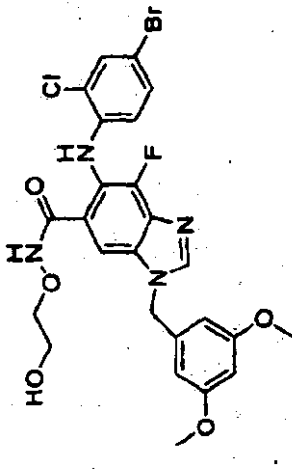
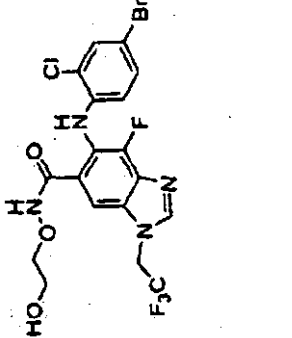
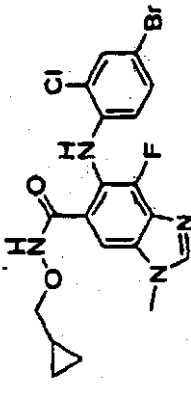
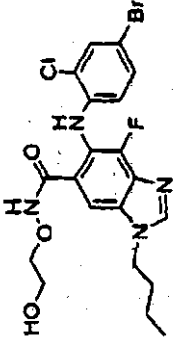
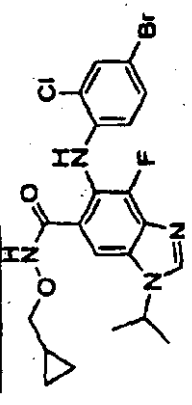
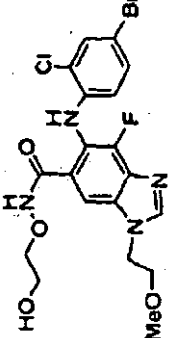
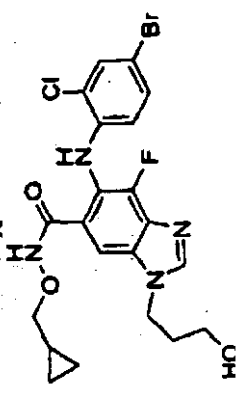
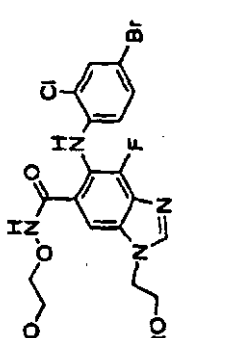
(continuación)

29q		29ss	
29r		29tt	
29s		29uu	

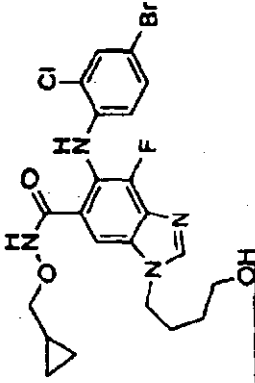
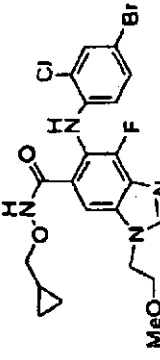
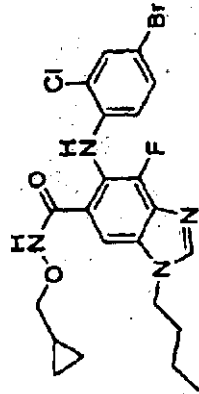
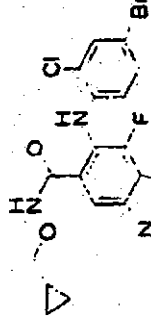
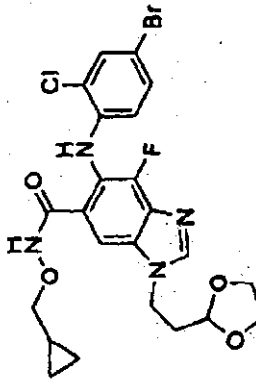
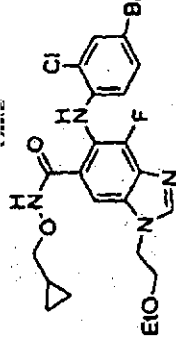
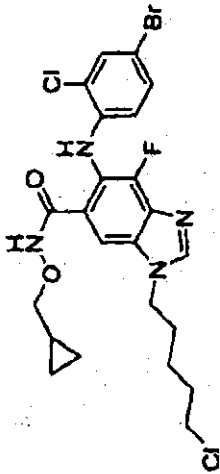
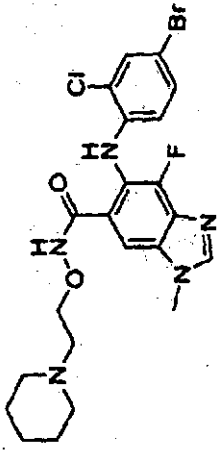
(continuación)

29t		29vv	
29u		29ww	
29v		29xx	

(continuación)

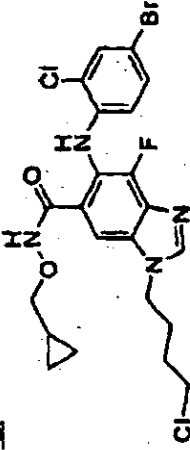
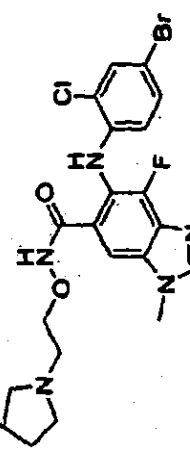
29w		29yy	
29x		29zz	
29y		29aaa	
29z		29bbb	

(continuación)

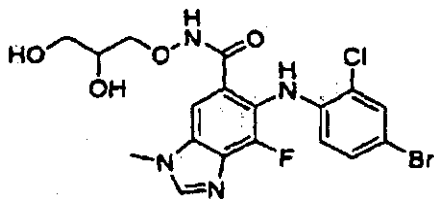
29aa		29ccc	
29bb		29ddd	
29cc		29eee	
29dd		29fff	



(continuación)

<p>29ee</p>		<p>29ggg</p>	
-------------	--	--------------	---

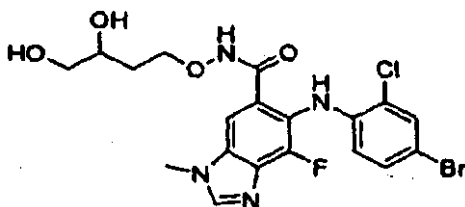
## Ejemplo 12



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

- 5 A una solución de la aliloxiamida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 29tt (20 mg, 0,04 mmol) en 0,50 ml de tetrahidrofurano/agua 4:1, se añade OsO<sub>4</sub> (41 µl, solución 0,054 M en t-BuOH, 0,002 mmol) seguido de NMO (7 mg, 0,06 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante 8 horas, después de cuyo tiempo el análisis por HPLC mostraba la conversión completa al producto. La solución después se agita con solución saturada de NaHSO<sub>3</sub> y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (NaSO<sub>4</sub>). La purificación por FCC (DCM → DCM/MeOH 20:1) proporcionó 16 mg del producto deseado en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 487,489 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.
- 10

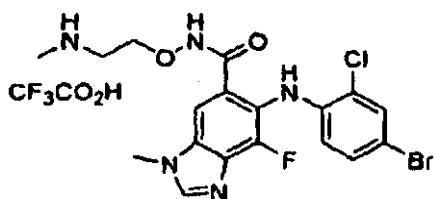
## Ejemplo 13



- 15 (3,4-Dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (29iii)

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

## Ejemplo 14

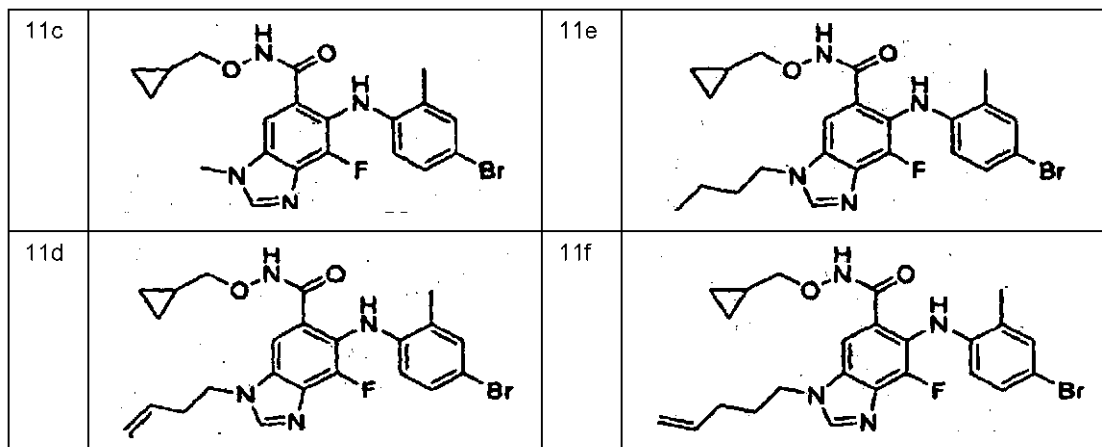


- 20 Sal de TFA de la (2-metilaminoetoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (29jjj)

- 25 Preparada a partir del éster *tert*-butílico del ácido (2-[[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carbonil]-aminooxi]-etil)-metil-carbámico 29ww, por desprotección con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77,41 (s, 3F), -134,79 (s, 1F).

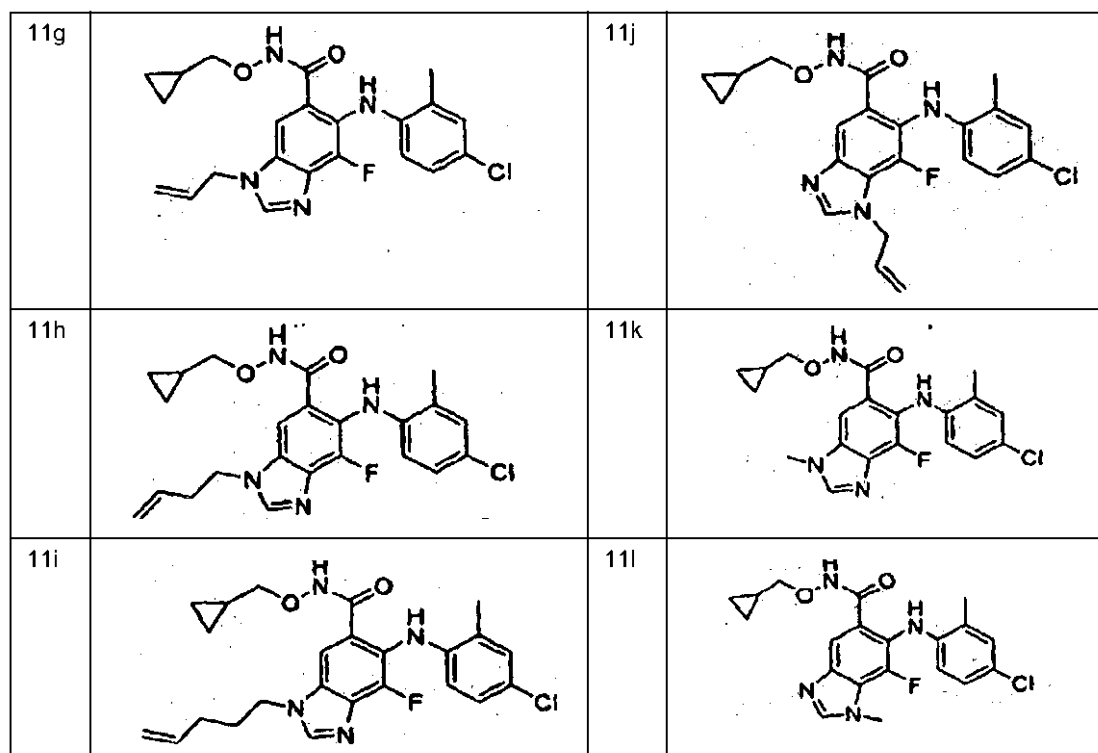
## Ejemplo 15

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando el éster metílico **8a** y el agente alquilante adecuado (etapa A) y la hidroxilamina adecuada (etapa C):



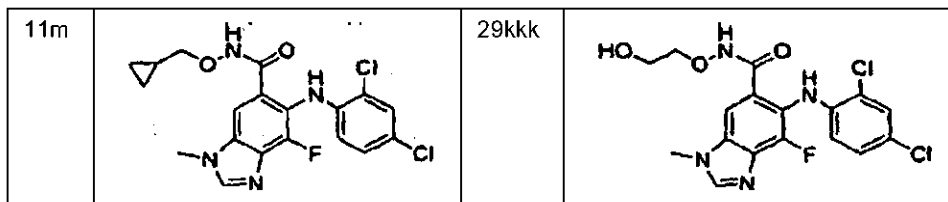
## 5 Ejemplo 16

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando el éster metílico **8e** y el agente alquilante adecuado (etapa A) y la hidroxilamina adecuada (etapa C):



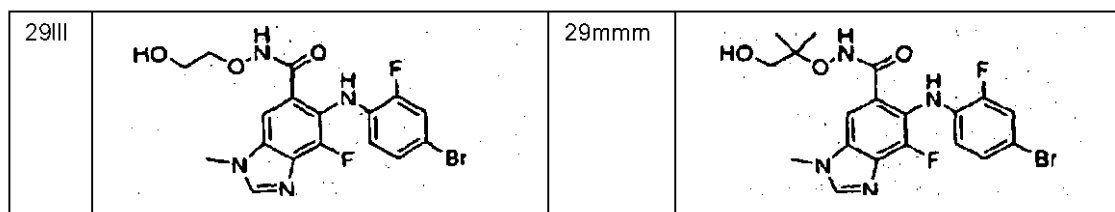
## Ejemplo 17

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando el éster metílico 8c y el agente alquilante adecuado (etapa A) y la hidroxilamina adecuada (etapa C):

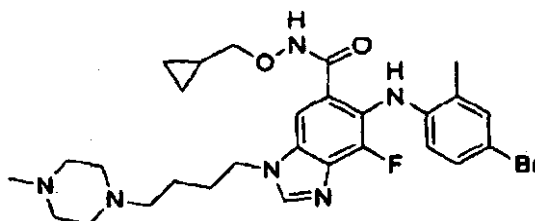


## 5 Ejemplo 18

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando el éster metílico 8d y el agente alquilante adecuado (etapa A) y la hidroxilamina adecuada (etapa C):



## Ejemplo 19



10

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (110)

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

15 El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 8a (0,915 g, 2,419 mmol) se suspende en DMF (18 ml) en 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 a 80°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 ml de acetato de etilo:éter dietílico 1:1. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca ( $Na_2SO_4$ ) y se concentra a presión reducida. Los productos alquilados N3 y N1 se separan por cromatografía en columna ultrarrápida, eluida con cloruro de metileno:acetato de etilo 20:1. La separación completa de los isómeros se obtiene llevando a cabo dos separaciones cromatográficas. El producto de  $R_1$  mayor es el producto N3 9b, mientras que el producto de  $R_f$  menor 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 de Br) detectado. La recuperación del producto N era 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+)  $m/z$  448, 446 (M+1 patrón de Br) detectado.

25 Etapa B: ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10d

30 Se disuelve el éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico en THF:MeOH 1:1 (10 ml) y se añade solución de NaOH 1 N (2,3 ml). Después de 5 h, se separan los disolventes orgánicos a presión reducida y el residuo se diluye con agua y 100 ml de THF:acetato de etilo 1:1. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan ( $Na_2SO_4$ ) y se concentran a presión reducida para dar 0,39 g (100%) del producto deseado limpio en forma de un sólido amarillo claro.

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

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

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

15 La ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11f (0,307 g, 0,612 mmol) se disuelve en THF:agua 4:1 (8 ml) y se añaden 1,134 ml (0,061 mmol) de una solución de OsO<sub>4</sub> 0,054 M en *t*-BuOH seguido de NMO (0,093 g, 0,796 mmol). Después de 5 h, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de solución de NaHS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%. Después de 10 min, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite lavando 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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%) del producto puro deseado.

20 Etapa E: ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butyl)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11n

25 A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11m (0,244 g, 0,456 mmol), THF (5 ml) y tampón de fosfato a pH 7 (3 ml) se añade peryodato sódico (0,195 g, 0,911 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar un sólido naranja. La purificación por FCC eluida con cloruro de metileno:MeOH 4:1 da 0,199 g (82%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo: MS APCI (+) *m/z* 505, 503 (M+1 patrón de Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 503, 501 (M-1 patrón de Br) detectado.

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

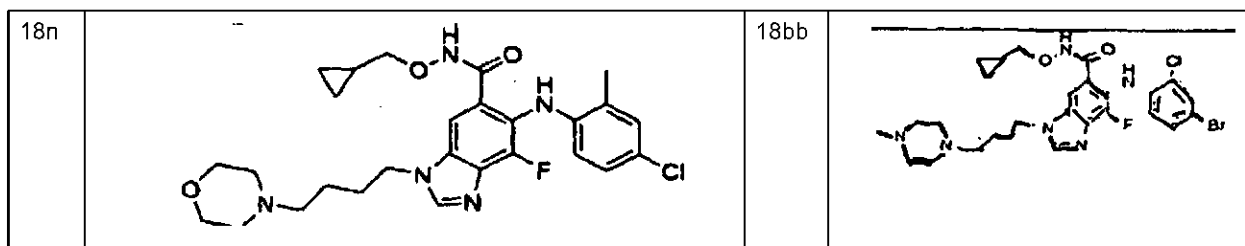
35 Se disuelve la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butyl)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11n (15 mg, 0,030 mmol) en MeCN (500 µl) y se añade metilpiperazina (10 µl, 0,089 mmol) seguido de AcOH (5 µl, 0,089 mmol). Después de 5 min, se añade triacetoxiborohidruro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

40 Ejemplo 20

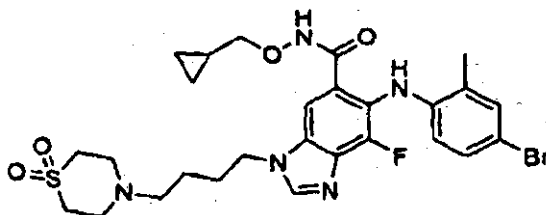
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 19 usando el bencimidazol sustituido con alquenilo adecuado y la amina adecuada en la aminación reductora (etapa F):



18g		18u	
18h		18v	
18i		18w	
18j		18x	
18k		18y	
18l		18z	
18m		18aa	



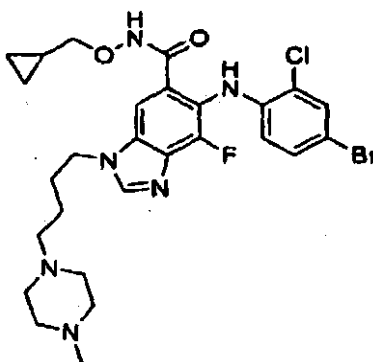
## Ejemplo 21



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

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

## Ejemplo 22



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

20 Una solución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butil)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 18ee (10 mg, 0,018 mmol), yoduro sódico (14 mg, 0,092 mmol), y 1-metil-piperazina (10 µl, 0,092 mmol) se agita a 85°C, durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con agua, se lava 2 veces con solución acuosa saturada de carbonato potásico, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar un aceite amarillo. La cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol 1:1 seguido de metanol/trietilamina 20:1) da el producto limpio (8 mg, 72%) en forma de una espuma blanquecina. MS ESI (+) m/z 607, 609 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8 37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,22 (d, 2H).

25



## Ejemplo 23

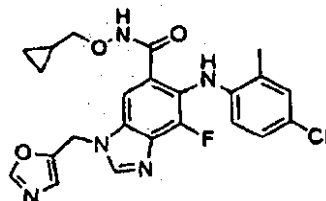
Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 22, usando una amina y cloruro de alquilo primario adecuados

18ff		18tt	
18gg		18uu	
18hh		18vv	
18ii		18ww	
18jj		18xx	

18kk		18yy	
18ll		18zz	
18mm		18aaa	
18nn		18bbb	
18oo		18ccc	
18pp		18ddd	

18qq		18eee	
18rr		18fff	
18ss			

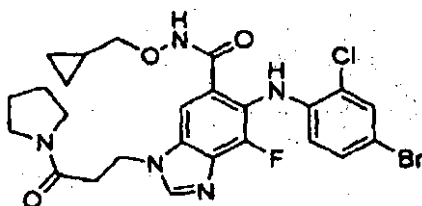
## Ejemplo 24



5 Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-axazol-5-il-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (18ggg)

La ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmol) se disuelve en metanol (2 ml). Se añade carbonato potásico (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 temperatura de reflujo durante 16 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>, y después se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se vierte en un embudo de separación y se lava con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,011 g (50%) del producto deseado. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (M<sup>+</sup>, patrón de Cl) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,51 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,1 (s ancho, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -134,54 (s).

## Ejemplo 25



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

Etapa A: éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico

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

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

15 El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (0,5 ml) y se añade TFA (0,5 ml). Después de 45 min, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad para dar 0,49 g (88%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 472, 470 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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).

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

20 A una solución del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,8 ml) se añaden HOBt-H<sub>2</sub>O (24 mg, 0,16 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,043 ml, 0,31 mmol), pirrolidina (0,011 ml, 0,13 mmol), y EDCI (34 mg, 0,18 mmol) a t.a. La solución amarilla resultante se agita 16 h a t.a. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua, se lava con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 3%) para dar 45 mg (67%) del producto deseado: MS APCI (+) *m/z* 523, 525 (M+, patrón de Br) detectado.

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

30 A una solución del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (1,5 ml/0,75 ml) se añaden 0,20 ml (0,20 mmol) de LiOH ac. 1 N a t.a. La solución resultante se agita 16 h. La mezcla de reacción se acidifica con HCl ac. 1 N (pH -2 a 3) y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a vacío para dar un producto bruto (42 mg) que se usa directamente sin más purificación.

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

35 El compuesto del título se prepara a partir del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico e hidrocloreto de *O*-ciclopropilmetil-hidroxilamina por el procedimiento de acoplamiento convencional descrito en la etapa A: MS APCI (+) *m/z* 578, 580 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) -132,94 (s, 1F):



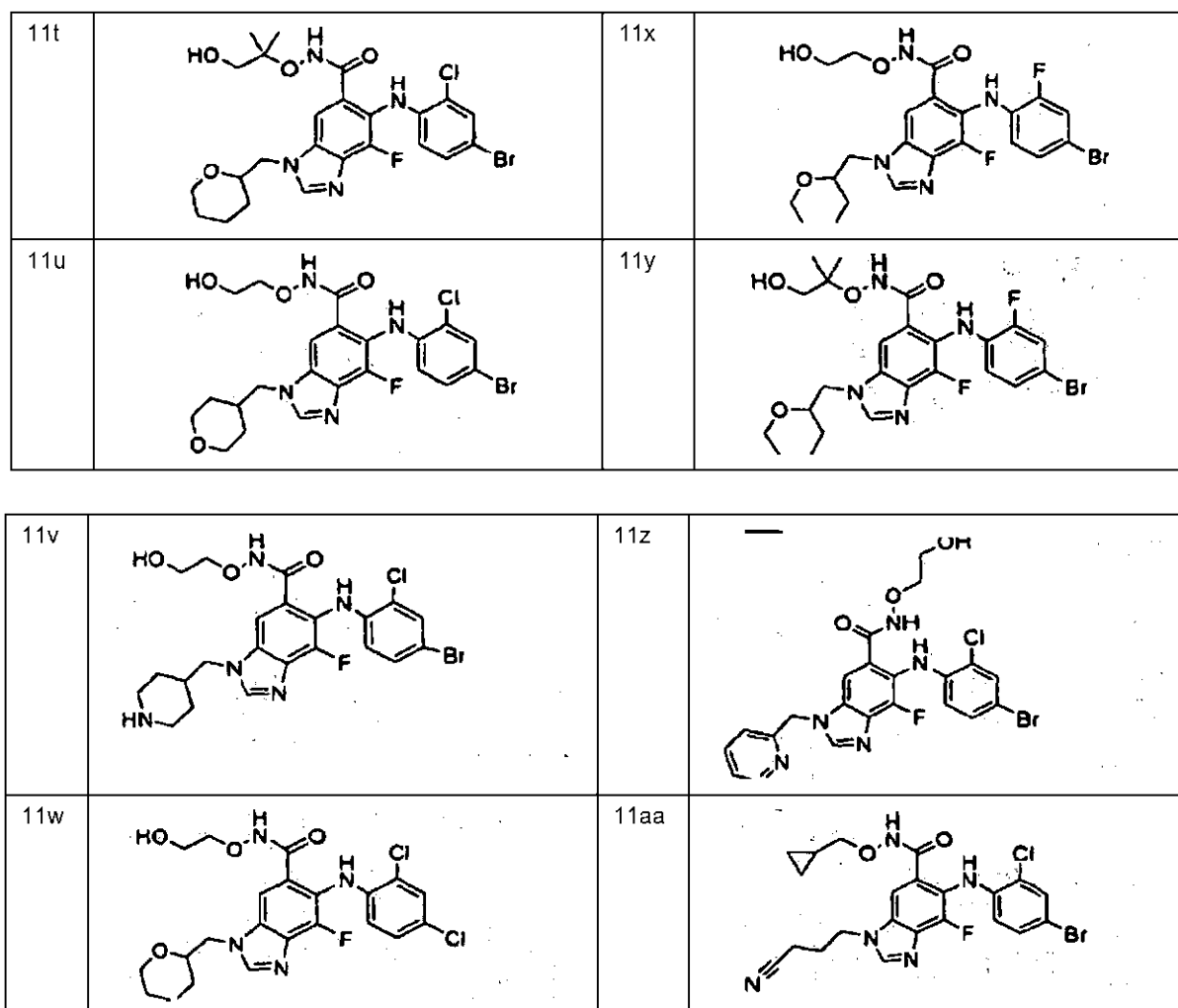
(0,094 ml, 0,68 mmol). Después se añaden *O*-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmol) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que la HPLC muestra que la reacción se ha completado (2-3 días). La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación, es diluye con acetato de etilo y agua y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x), salmuera (1x), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,039 g (79%) del producto puro deseado en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 567, 569 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado.

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

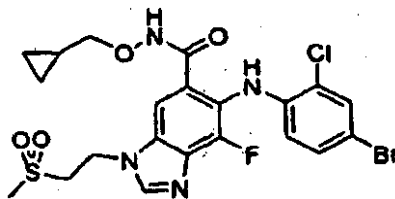
La (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11s (0,039 g, 0,068 mmol) se disuelve en etanol (2 ml) y se añade HCl acuoso 2 M (200 ul). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y después se neutraliza con NaOH acuoso 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 de separación y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar 0,034 g (91%) del producto puro deseado en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+) *m/z* 541, 543 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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 del patrón ABX, 1H), 4,28 (dd, B del patrón ABX, 1H), 3,92 (m, X del patrón ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30(m, 1H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -134,87 (s).

#### Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se preparan por métodos similares a los descritos en el ejemplo 27 usando el éster metílico y agente alquilante adecuados (Etapa A) y la hidroxilamina adecuada en la (Etapa C).



## Ejemplo 29



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

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

10 El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8b (1,55 g, 3,89 mmol) se disuelve en 15 ml de DMF en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x) y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con éter dietílico, varias veces repetidas, da 1,16 g (59%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo: MS APCI (+) *m/z* 506, 504 (M+ patrón de Br) y 400, 398 (M - metiletilsulfona patrón de Br).

- 15 Etapa B: ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11bb

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

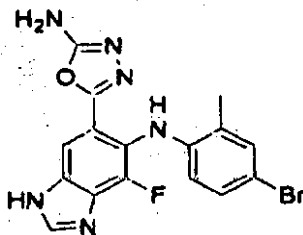
## Ejemplo 30

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar usando el éster metílico y aceptor de Michael adecuados y métodos descritos previamente.

11dd		11jj	
11ee		11kk	
11ff		11ll	
11gg		11mm	
11hh		11nn	
11ii			



## Ejemplo 31



[6-(5-Amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (24a)

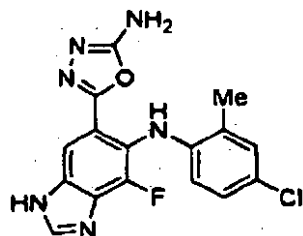
Etapas A: hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 20a

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

- 10 Etapa B: [6-(5-Amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina 24a

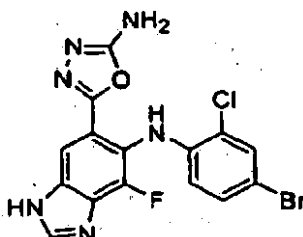
- La hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 20a (0,041 g, 0,109 mmol) se suspende en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añaden 36  $\mu$ l de una solución de bromuro de cianógeno 3 M en cloruro de metileno. Después se añade NaHCO<sub>3</sub> (9 mg, 0,109 mmol) 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación por FCC eluida con acetato de etilo:MeOH 98:2 da 24 mg (55%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 403, 405 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 2,34 (s, 3H).

## Ejemplo 32



- 20 [6-(5-Amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina (24b)
- La [6-(5-amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina 24b se prepara como se describe en el ejemplo 31, partiendo del éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8e. LC/MS ESI (+) *m/z* 359, 361 (M+ patrón de Cl) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H) 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 2,37 (s, 3H).

## Ejemplo 33

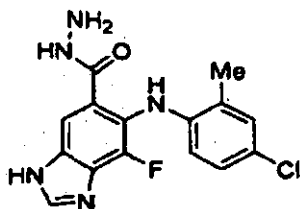


[6-(5-Amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina (24c)

- 30 La [6-(5-amino-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina 24c se prepara como se describe en el ejemplo 31 partiendo del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-

benzoimidazol-5-carboxílico 8b. MS APCI (+)  $m/z$  425, 423 (M+ patrón de Br) and MS APCI (-)  $m/z$  423, 421 (M-patrón de Br) detectado.

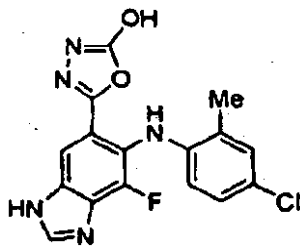
## Ejemplo 34



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

La hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-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-benzoimidazol-5-carboxílico 8e. LC/MS ESI (+)  $m/z$  334, 336 (M+ patrón de Cl) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400M Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,09 (s ancho, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

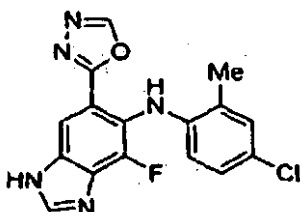
## Ejemplo 35



## 15 5-[6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-[1.3.4]oxadiazol-2-ol (22a)

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

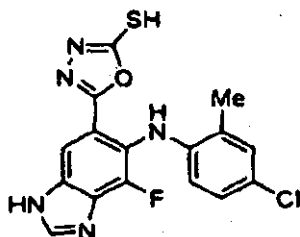
## Ejemplo 36



## 25 (4-Cloro-2-metil-fenil)-(4-fluoro-6-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il)-amina (21a)

La hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 20b (0,048 g, 0,144 mmol) se suspende en 3 ml de EtOH absoluto y se añade  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (0,60 ml, 3,54 mmol) seguido de pTsOH- $\text{H}_2\text{O}$  catalítico. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:MeOH 97:3) da 36 mg (73%) del producto deseado en forma de un sólido amarillo claro. LC/MS ESI (+)  $m/z$  344, 346 (M+ patrón de Cl) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,10 (s ancho, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 2,18 (s, 3 H).

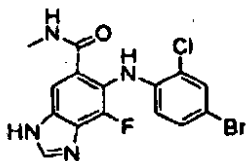
## Ejemplo 37

5-[6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-[1.3.4]oxadiazol-1-tiol (23a)

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

10

## Ejemplo 38

15 Metilamida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (11oo)

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10c (0,029 g, 0,076 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,1 ml). Se añaden HOBT (0,016 g, 0,10 mmol), trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmol), metilamina (0,059 ml, 0,12 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano), y EDCI (0,019 g, 0,10 mmol) consecutivamente a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x), salmuera (1x), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x), agua (1x), y salmuera (1x), se seca (MgSO<sub>4</sub>) 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 puro deseado. MS APCI (+) *m/z* 397, 399 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (s ancho, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2,75 (s y s, 3H total, rotámeros de la amida). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -132,69 (s).

20

25

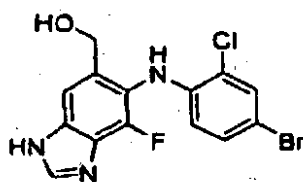
## Ejemplo 39

Los siguientes compuestos se preparan usando métodos similares a los descritos antes en el ejemplo 38 usando el ácido carboxílico y la amina adecuados. En los casos que contienen dos grupos funcionales amina, se usa la amina monoprotectada con Boc adecuada en la reacción de acoplamiento, y el grupo Boc se retira posteriormente en una etapa final en condiciones de desprotección con TFA convencionales.

5

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

## Ejemplo 40

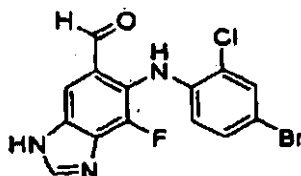


[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol (10e)

- 10 El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b (1,06 g, 2,65 mmol) se suspende en tetrahidrofurano (25 ml) y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (8,03 ml, 8,03 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , la mezcla de reacción se calienta a  $0^{\circ}\text{C}$  y se convierte en una solución homogénea. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$  y después se enfría de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se inactiva con MeOH, se diluye con sal de Rochelle, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla de
- 15

reacción después se vierte en un embudo de separación, se diluye con acetato de etilo, y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran a presión reducida para dar 0,98 g (100%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo pálido. MS ESI (+)  $m/z$  370, 372 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

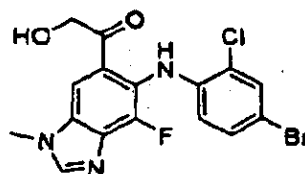
## 5 Ejemplo 41



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

10 El [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol 10e (0,96 g, 2,58 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 ml), y se añade  $\text{MnO}_2$  (2,24 g, 25,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a  $50^\circ\text{C}$  durante 10 horas en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 litro). El filtrado se concentra a presión reducida hasta un volumen pequeño y después se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para separar pequeñas cantidades de  $\text{MnO}_2$  que pasaron a través del gel de sílice. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,81 g (85%) del producto puro deseado en forma de un sólido amarillo brillante. MS ESI (+)  $m/z$  368, 370 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

## Ejemplo 42



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

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

20 A una solución de tributil-metoximetoximetil-estannano (864 mg, 2,37 mmol, preparado por el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4131) en THF (8 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añade  $n\text{-BuLi}$  (0,94 ml, 2,35 mmol, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído 10h (59 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 40 min a  $-78^\circ\text{C}$ , la reacción se inactiva con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $-78^\circ\text{C}$ , se calienta a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 1,5%) para dar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI (+)  $m/z$  458, 460 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

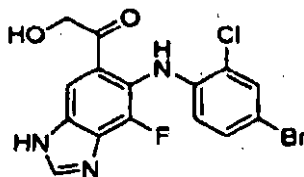
## Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j

30 Una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i (44 mg, 0,096 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (49 mg, 0,12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 ml) se agita durante 1,5 h a t.a. La mezcla de reacción se diluye con éter (3 ml). Se añade solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 ml) que contiene tiosulfato sódico pentahidrato (74 mg). La mezcla resultante se agita durante 10 min y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 1,5%) para dar el producto deseado (31 mg, 71%): MS APCI (+)  $m/z$  456, 458 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado.

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

40 Una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j (15 mg, 0,033 mmol), HCl acuoso al 10% (0,3 ml), metanol (0,01 ml), y agua (0,05 ml) se agita durante 3 días a t.a. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 1,5%) para dar el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (+)  $m/z$  412, 414 ( $\text{M}^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, acetona- $d_6$ ) -132,45 (s, 1F).

## Ejemplo 43



1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10k)

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

- 5 El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carbaldehído 10f se trata con tributilmetoximetoximetil-estannano de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 42, etapa A, para dar el compuesto 10l. MS APCI (+) *m/z* 444, 446 (M+, patrón de Br) detectado.

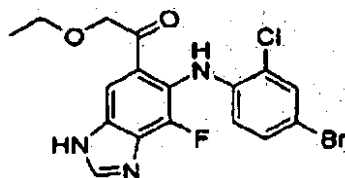
Etapa B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m

- 10 A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 0,22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a -78°C se añade DMSO (0,016 ml, 0,22 mmol). Después de agitar durante 3 min, se añade una solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l (25 mg, 0,056 mmol) en cloruro de metileno (tml). La solución resultante se agita durante 30 min a -78°C. Se añade TEA (0,1 ml, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente, se agita durante 5 min a temperatura ambiente, y se diluye con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
15 La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar el producto bruto que se usa directamente sin más purificación.

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

- 20 La 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m se desprotege de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 42, etapa C, para dar el compuesto 10k. MS APCI (+) *m/z* 398, 400 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -133,96 (s, 1F).

## Ejemplo 44



1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona (10n)

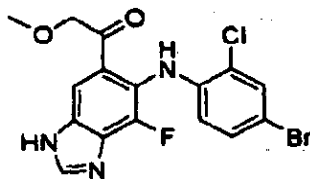
Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol 10o

- 25 A una solución de éter de etilo y metil-litio en THF (6 ml) (preparada a partir de 4,4'-di-terc-butilbifenilo, (585 mg, 2,20 mmol), Li (18 mg, 2,59 mmol), y EtOCH<sub>2</sub>Cl (0,20 ml, 2,05 mmol) por el procedimiento descrito en *Tetrahedron* 1996, 52, 1643) se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carbaldehído 10f (29 mg, 0,080 mmol) en THF (1 ml) a -78°C. La solución resultante se agita durante 1 h y después se inactiva con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl a -78°C, se calienta a temperatura ambiente, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% a MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del 3% al 5%) para dar el producto deseado (15 mg, 44%): MS APCI (+) *m/z* 428, 430 (M+, patrón de Br) detectado.  
30

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

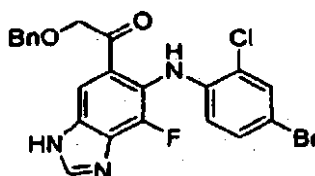
- 35 El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol 10o de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo 42, etapa B, excepto que la mezcla de reacción no se trata con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> que contiene tiosulfato sódico pentahidrato. MS APCI (+) *m/z* 426, 428 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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), RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -133,96 (s).

## Ejemplo 45

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

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

## Ejemplo 46

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

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

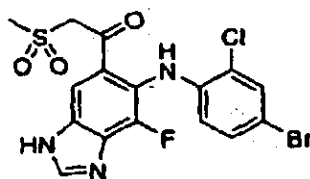
A una solución de benciloximetil-litio en THF (2 ml, preparado a partir de  $n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OBn}$  (505 mg, 1,23 mmol) y  $n\text{-BuLi}$  (0,49 ml, 1,22 mmol, solución 2,5 M en hexano) por el procedimiento descrito en *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 1481) se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carbaldehído 10f (51 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agita durante 1 h a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción se inactiva con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100% a MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 3%) para dar el producto deseado (46 mg, 68%): MS APCI (+)  $m/z$  490, 492 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado.

15

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

20 El compuesto del título se prepara a partir de 2-benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-il]-etanol 10r por el procedimiento descrito en el ejemplo 42, etapa B, excepto que la mezcla de reacción no se trata con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  que contiene tiosulfato sódico pentahidrato: MS APCI (+)  $m/z$  488, 490 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -134,52 (s).

## Ejemplo 47

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

25 Etapa A: 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-il]-2-metanosulfonyl-etanol 10t

A una solución de metilsulfona (65 mg, 0,68 mmol) en THF (1,5 ml) se añade una solución de  $n\text{-BuLi}$  (0,27 ml, 0,68 mmol, solución 2,5 M en hexano) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 5 min, se añade HMPA (0,1 ml). Después de agitar durante 10 min adicionales, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzimidazol-5-carbaldehído 10f (26 mg, 0,069 mmol) en THF (1 ml). La solución resultante se agita durante 1,5 h a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción se inactiva con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se calienta a temperatura ambiente, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 3%) para dar el producto bruto deseado (31 mg, 96%) que se usa directamente sin más purificación: MS APCI (+)  $m/z$  462, 464 ( $M^+$ , patrón de Br) detectado.

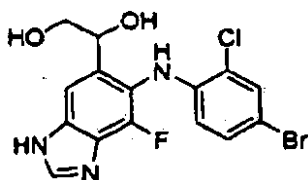
30

35

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

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metanosulfonyl-etanol 10t por el procedimiento descrito en el ejemplo 42, etapa B excepto que la mezcla de reacción no se trata con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> que contiene tiosulfato sódico pentahidrato: MS APCI (+) *m/z* 460, 462 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) 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), RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) -132,97 (s).

Ejemplo 48



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

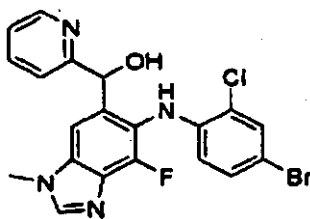
10 Etapa A: 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol 10v

A una solución del reactivo de Grignard preparado a partir de Mg y clorometil-dimetilisopropoxi-silano (*Org. Synth.* 1992, 69, 96) [4,4 ml, 3,26 mmol, solución 0,74 M (basado en pureza del 90%)] en THF, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carbaldehído 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 solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a vacío para dar el producto deseado bruto que se usa directamente sin más purificación.

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

Al 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol 10v bruto en MeOH-THF (5 ml-5 ml) se añade KHCO<sub>3</sub> (54 mg, 0,54 mmol), y KF (74 mg, 1,27 mmol), y solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (0,20 ml) a t.a. Después de agitar durante 3,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> del 8% al 10%) para dar el producto deseado (74 mg, 34%): MS APCI (+) *m/z* 400, 402 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -136,87 (s).

25 Ejemplo 49

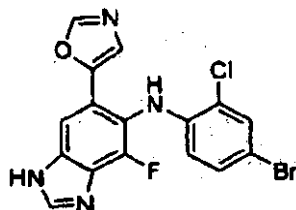


[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-il]-piridin-2-il-metanol (10w)

A una solución 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, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 10 min a -78°C, se añade una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carbaldehído 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 solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a vacío, y se purifica por cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 2,5%) para dar el producto deseado (18 mg, 62%): MS APCI (+) *m/z* 461, 463 (M+, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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), RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -135,79 (s).



## Ejemplo 50



(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amina (10x)

Etapa A: [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(1-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-il]-metanol 10y

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

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

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

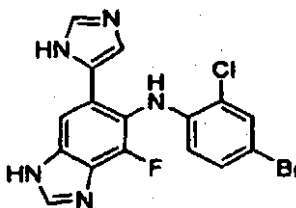
Etapa C: (4-Bromo-1-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amino 10x

- 25 El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído 10z (0,025 g, 0,053 mmol) se suspende en MeOH (2 ml) y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,015 g, 0,105 mmol) seguido de isocianuro de tosilmetilo (0,011 g, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. Después de enfriar, se añade isocianuro de tosilmetilo adicional (0,011 g, 0,058 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluida con cloruro de metileno:MeOH 20:1 da 4 mg (18%) del producto deseado 10x y 1 mg (4%) de (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il]-amina.

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amina 10x. LC/MS ESI (+) *m/z* 409, 407 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 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-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il]-amina. LC/MS ESI (+) *m/z* 515, 513 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2H).

## Ejemplo 51



- 40 (4-Bromo-1-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(1H-imidazol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il] amina (10aa)

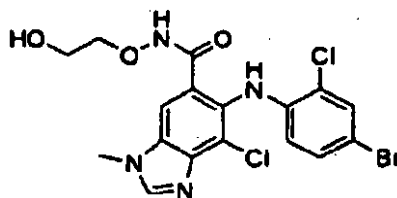
Etapa A: (-Bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-amina 10bb

5 El 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído 10z (0,050 g, 0,107 mmol) se suspende en EtOH (0,5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añade isocianuro de tosilmtilo (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 tosilmtilo (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 de Br) detectado.

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

10 La (4-bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-amina 10bb (0,072 g, 0,107 mmol) se trata con 2,4 ml de una solución de NH<sub>3</sub> 2,0 M en MeOH en un tubo de presión sellado. Después, la mezcla de reacción se calienta a 90°C con agitación durante 20 h y se agita más 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 en columna ultrarrápida, dos veces, eluida con cloruro de metileno:MeOH 10:1, seguido de trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y después éter etílico da  
15 3 mg (7%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) m/z 408, 406 (M+ patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOM-d<sub>4</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H).

Ejemplo 52



20 (1-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-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 ta (3,00 g, 15,6 mmol) a una solución agitada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (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 en hielo-agua (100 ml). La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar 3,50 g (95%) del producto deseado limpio en forma de un sólido amarillo pálido.

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

30 Se añade solución de hidróxido amónico (6,88 g, ~30% en agua, 58,9 mmol) a una solución 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 completarse la adición de hidróxido amónico la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 5 horas la mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade con cuidado HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción está cerca de 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 solución en MeOH y EtOAc y se concentran a presión reducida para dar 2,96 g  
35 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida para dar 0,65 g del producto. Se recupera un total de 3,61 g (104%) del producto puro deseado, que se lleva sin más purificación.

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

40 A una solución 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, solución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmol). Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentra mediante evaporación en rotavapor con ácido acético en la trampa. El sólido aceitoso 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%) del producto puro deseado.

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

El éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 4a (2,20 g, 8,84 mmol) se suspende en MeOH (9,4 ml) y se añade anilina (3,22 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 19 horas, la reacción se ha completado. Se añade agua

destilada (3,22 ml) a la mezcla de reacción y se continúa refluendo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lava con agua destilada/MeOH 3:10 (65 ml total) y después con MeOH. El sólido se disuelve con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentra a presión reducida para dar 2,40 g (84%) del producto puro deseado. MS APCI (-) *m/z* 320,3 (M-1) detectado.

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

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

Etapa F: éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 7c

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

Etapa G: éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8g

El éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 7c (0,327 g, 1,08 mmol) se disuelve en DMF (16 ml) y se añade NBS (0,193 g, 1,08 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactiva por la adición de solución acuosa saturada de NaHSO<sub>3</sub>. 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se Tritura con éter para dar 0,225 g (54%) del producto puro deseado. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (M+, patrón de Br) detectado.

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

El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 8g (0,225 g, 0,591 mmol) se disuelve en DMF (2 ml) y se añade NCS (79 mg, 0,591 mmol). Después de que la NCS esté en solución se añade HCl concentrado (0,005 ml, 0,059 mmol). Después de 2 horas, se añaden bicarbonato sódico, agua y NaHSO<sub>3</sub> a la mezcla de reacción. Los sólidos se filtran y se lavan con agua y éter para dar 0,141 g (57%) del producto deseado limpio en forma de un sólido marrón. MS APCI (-) *m/z* 414, 416 (M-, patrón de Br) detectado.

Etapa I: éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10ee

El éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10dd (0,141 g, 0,34 mmol), carbonato potásico (0,141 g, 1,02 mmol), y yodometano (0,063 ml, 1,02 mmol) se disuelven en dimetilformamida (3 ml). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), carbonato potásico, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra hasta un aceite marrón. Los regioisómeros alquilados N3 y N1 se separan por cromatografía ultrarrápida (EtOAc). La recuperación del regioisómero alquilado en N3 es 20,4 mg (28%). MS ESI (+) *m/z* 428, 430 (M+, patrón de Br) detectado.

Etapa J: ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10ff

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

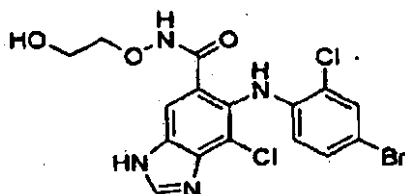
45 Etapa K: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10gg

El ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10ff (32 mg, 0,077 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,010 ml, 0,092 mmol), HOBt (13 mg, 0,093 mmol), trietilamina (0,011 ml, 0,077 mmol), y EDCI (19 mg, 0,10 mmol) se disuelven en dimetilformamida (1,0 ml) y se deja agitar 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 potásico al 10% (2x), solución saturada de cloruro amónico, salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentra a presión reducida para dar 39 mg de material 85% puro. MS APCI (-) *m/z* 497, 501 (M-, patrón de Br) detectado.

Etapa L: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10cc

Se añade ácido clorhídrico (0,78 ml, solución 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-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10gg (39 mg, 0,078 mmol) en MeOH (1 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 y se concentra a presión reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentran a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) proporciona 9 mg (23%) del producto puro: MS APCI (+) *m/z* 473, 475 (M<sup>+</sup>, patrón de Br) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H) 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H).

10 Ejemplo 53

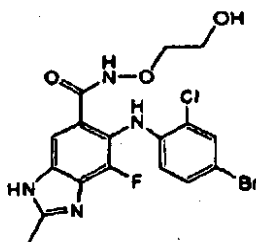


(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (10hh)

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

15

Ejemplo 54



(1-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (10ii)

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

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

25

Etapa B: éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 31a

30 El éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c (0,20 g, 0,73 mmol) se suspende en etanol (3 ml) y se añade HCl acuoso 5 M (1 ml, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se lleva a temperatura de reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> y después se añade 2,4-pentanodiona (0,150 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que el pH de la mezcla de reacción es pH 7 y después se concentra a presión reducida hasta sequedad. El residuo se diluye con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo de separación y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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 puro deseado en forma de un sólido marrón claro. MS ESI (+) *m/z* 300 (M+1) detectado.

35

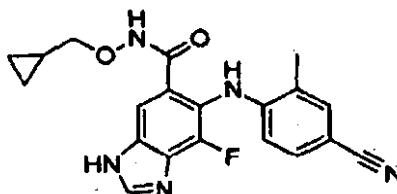
Etapa C. (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 10ii

40 El éster metílico del ácido 1-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 31a se convierte por procedimientos ya descritos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento e hidrólisis, para dar el producto puro

40

deseado en forma de un sólido blanquecino. MS ESI (+)  $m/z$  457, 459 (M+, patrón de Br) detectado; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -135,84 (s).

Ejemplo 55



5

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-1-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11yy)

Etapa A: éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metilfenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10jj

El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a (1,47 g, 4,92 mmol) se suspende en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (44 ml) y se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno. Se añade una solución de NIS (1,66 g, 7,39 mmol) en THF (2 ml) seguido de una solución en MeOH (2 ml) de TsOH·H<sub>2</sub>O (1,87 g, 9,84 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calienta a  $0^\circ\text{C}$  y se añade 1 ml de cloruro de metileno. La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación a lo largo de 16 horas. La mezcla de reacción se inactiva por la adición de solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> al 10%. La mezcla de reacción después 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para dar 1,45 g (69%) del producto puro deseado: 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)-benzimidazol-5-carboxílico 10kk

El éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10jj (0,200 g, 0,470 mmol) se suspende en DMF (2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> y se enfría a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo-agua. Se añade NaH (dispersión en aceite al 60%, 0,018 g, 0,470 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Después de enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se añade SEMCI (0,087 ml, 0,494 mmol) y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactiva por adición de agua y salmuera. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, y se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 0,182 g (70%) del producto deseado como una mezcla 1:1 de los isómeros N1 y N3 en forma de una espuma blanca.

Etapa C: éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 1011

A una solución agitada de una mezcla de los isómeros N1:N3 1:1 del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10jj (0,060 g, 0,108 mmol) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> se añade dppf (2 mg, 0,004 mmol) seguido de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2 mg, 0,002 mmol) y Zn(CN)<sub>2</sub> (8 mg, 0,065 mmol) (*Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8193-8195). La mezcla de reacción se calienta a  $120^\circ\text{C}$  durante 45 min. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se inactiva por la adición de 5 ml de una mezcla 4:1:5 de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl:NH<sub>4</sub>OH conc.:agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3x), salmuera, y se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 38 mg (77%) del producto deseado en forma de una mezcla 1:1 de los 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)-benzimidazol-5-carboxílico 10mm

Una mezcla de los isómeros N1:N3 1:1 del éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 1011 (31 mg, 0,068 mmol) se hidroliza con solución acuosa de hidróxido sódico como se ha descrito previamente para dar 26 mg (87%) del producto deseado.

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

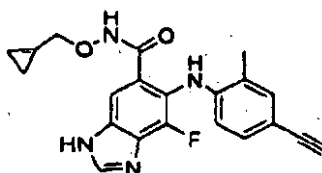
Una mezcla 1:1 de los isómeros N1:N3 del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzimidazol-5-carboxílico 10mm (26 mg, 0,059 mmol) se acopla con EDCI e hidrocioruro de ciclopropil-metil-

hidroxilamina como se ha descrito previamente para dar 28 mg (93%) del producto deseado: APCI MS (+)  $m/z$  510 (M+1) detectado.

Etapas F: ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11yy

- 5 A una suspensión de una mezcla 1:1 de los isómeros N1:N3 de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metilfenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilaniletoximetil)-benzoimidazol-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 a 50°C con agitación durante la 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 la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza a pH ~8 con
- 10 1,5 ml de NaOH 1 N. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a presión reducida para dar 14 mg (60%) de producto 90% puro como una mezcla de rotámeros: MS APCI (+)  $m/z$  380 (M+1) detectado; MS APCI (-)  $m/z$  378 (M-1) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,41 (s ancho, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3H), 0,98 (1H, m), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (d, 1,5 H), 0,19 (d, 0,5 H).

- 15 Ejemplo 56



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-etil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11aaa

Etapas A: ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinilfenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11bbb

- 20 La ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11ccc (0,025 g, 0,052 mmol) se disuelve en acetonitrilo/trietilamina 1:1 (0,50 ml). Se añaden consecutivamente etinil-trimetilsilano (0,013 ml, 0,092 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfría a 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.
- 25

Etapas B: ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11aaa

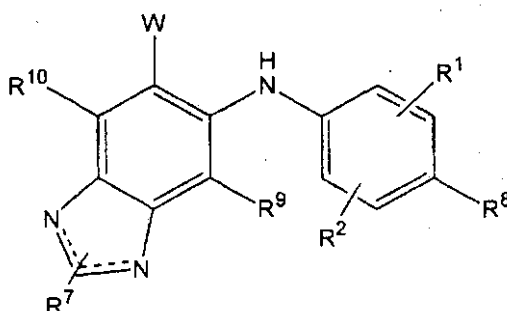
- La ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3*H*-benzoimidazol-5-carboxílico 11bbb (0,020 g, 0,044 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (0,50 ml) y la solución de la reacción se enfría a 0°C. Se añade TBAF (50 ul, 0,050 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se añade TBAF adicional (25 ul, 0,025 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añaden unas gotas de H<sub>2</sub>O 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 puro deseado. MS APCI (-)  $m/z$  377 (M-1) detectado; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,56 (s ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (ancho, 1H), 3,70 (s ancho, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).
- 30
- 35

La invención y la forma y procedimiento de hacerla y usarla, se describen ahora en forma completa, clara, concisa y términos exactos para permitir que cualquier experto en la técnica a la que pertenece la haga y use.

- 40

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 ---- es un enlace opcional, con la condición de que uno y solo un nitrógeno del anillo está unido con doble enlace;

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

10 alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ ,  $-S(O)_i$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S(O)_j$ ( $CR^4R^5$ ) $_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, donde cada parte de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados 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, heterociclilo y heterocicilalquilo;

$R^3$  se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, y

20 alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, donde cada parte de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados 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, heterociclilo y heterocicilalquilo;

25  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , arilo y arilalquilo;

$R^{10}$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , arilo y arilalquilo; o

30 cualesquiera dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^{10}$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

35  $R^3$  y  $R^4$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo; o

$R^4$  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, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

heterociclilalquilo;

R<sup>6</sup> se selecciona de trifluorometilo, y

- 5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada parte de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR'R<sup>6</sup>, -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR<sup>6</sup>, -NR'C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)NR'R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR'R<sup>6</sup>, -NR'C(O)NR''R<sup>6</sup>, -NR'C(NCN)NR''R<sup>6</sup>, -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno, y

- 10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, =NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heterociclilo, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo) y -C(O)(heterociclilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, -R<sup>2</sup>, y

- 20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -OR<sup>3</sup>;

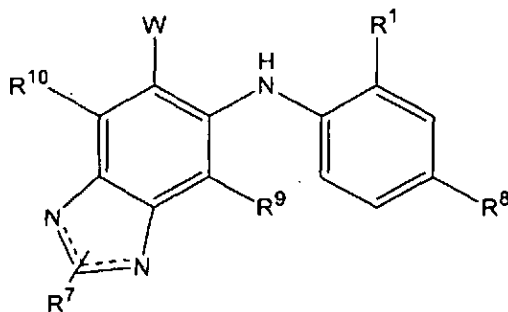
R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, -SCF<sub>3</sub>, -Cl, -Br, -F, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, o

- 25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo o -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

j es 1 o 2.

- 35 2.- Un compuesto de fórmula



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

---- es un enlace opcional, con la condición de que uno y solo un nitrógeno del anillo está unido con doble enlace;

- 40 R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, o

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-



5  $C_6$ ),  $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,  $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocicliilo o  $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocicliilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados 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, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

$R^3$  se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, o

10 alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno  $C_2$ - $C_{10}$ , alquinilo  $C_2$ - $C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados 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, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

$R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno  $C_2$ - $C_{10}$ , arilo y arilalquilo;

$R''''$  se selecciona de alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno  $C_2$ - $C_{10}$ , arilo y arilalquilo;

20 cualesquiera dos de  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  o  $R''''$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, y heterociclilalquilo;

25  $R^3$  y  $R^4$  se pueden considerar junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, y heterociclilalquilo; o

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

30  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

35  $R^6$  se selecciona de trifluorometilo, o

40 alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, donde cada parte de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

$R^7$  se selecciona de hidrógeno, o

45 alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno  $C_2$ - $C_{10}$ , alquinilo  $C_2$ - $C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , cicloalquilalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, donde cada parte de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

50  $W$  se selecciona de heteroarilo, heterocicliilo,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-C(O)$ -(cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$ ),  $-C(O)$ (arilo),  $-C(O)$ (heteroarilo) y  $-C(O)$ (heterocicliilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $-R^2$ , o

alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , alqueno  $C_2$ - $C_{10}$  y alquinilo  $C_2$ - $C_{10}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de  $-NR^3R^4$  y  $-OR^3$ ;

R<sup>8</sup> se selecciona de hidrógeno, -SCF<sub>3</sub>, -Cl, -Br, -F, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, o

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-arilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heteroarilo, -O(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo o -NR<sup>4</sup>(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>-heterociclilo, donde cada parte de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

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

j es 1 o 2.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>8</sup> es -OCF<sub>3</sub>, -Br o -Cl, R<sup>2</sup> es hidrógeno, y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o halógeno.

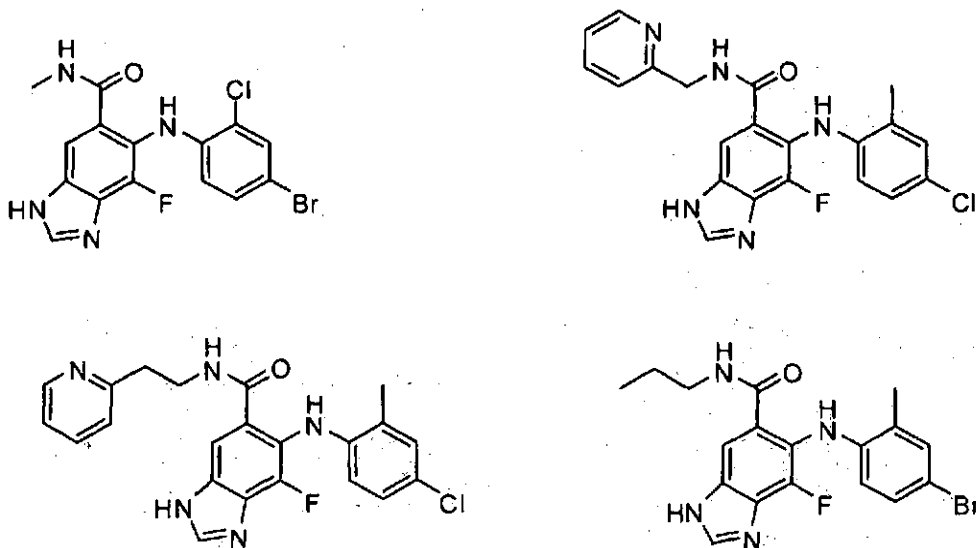
4.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>9</sup> es hidrógeno o halógeno, y R<sup>10</sup> es hidrógeno.

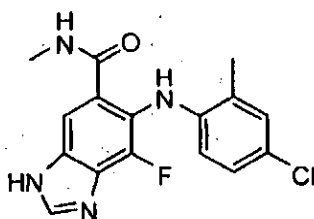
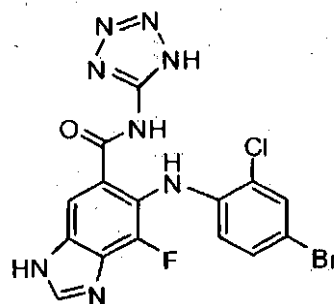
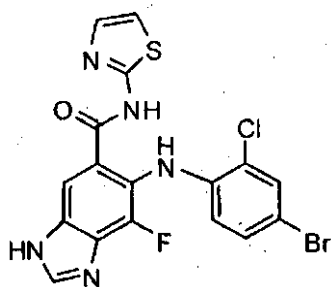
5.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterocicloalquilalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 - 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -OC(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>C(NCN)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>3</sup>, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es heterociclo.

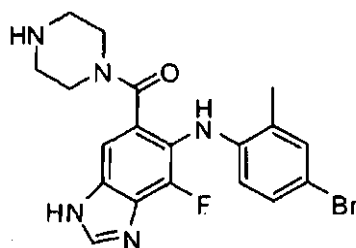
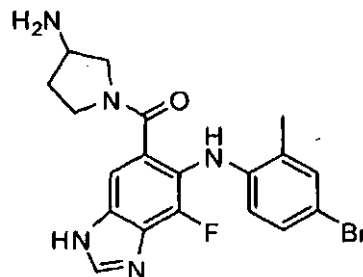
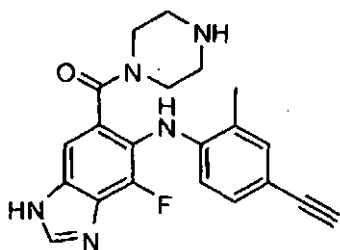
7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es -C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

8.- Un compuesto según la reivindicación 7, seleccionado de:





- 9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es -C(O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>).
- 10.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es C(O)(arilo).
- 5 11.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es -C(CO)(heteroarilo).
- 12.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde W es -C(O)(heterociclilo).
- 13.- Un compuesto según la reivindicación 12, seleccionado de:



- 10 14.- Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un mamífero.
- 15 16.- Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 17.- Una composición para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en combinación con una cantidad de un compuesto quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto o su sal y del compuesto

quimioterápico juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo.

5 18.- Una composición según la reivindicación 18, en donde el compuesto quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, y antiandrógenos.

10 19.- Una composición que comprende una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una de sus sales, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, y antiandrógenos, para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

15 20.- Una composición que comprende una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una de sus sales, para usar en combinación con terapia de radiación, en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en donde las cantidades del compuesto o su sal, en combinación con la terapia de radiación, son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo.