

AS: 92.085

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03003892 00000003 Folios: 52
Fecha (REC): 2004-03-03 16:03:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 RESPUESTA
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPUESTA A OFICIO 01288 DE FEBRERO 06, 2004

REF: Expediente No. 03 085.892 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/US02/09402
a favor de BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY
Titulada: INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA NOVEDOSOS

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División bajo el No. 19358, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 06 de Febrero de 2004, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción de las reivindicaciones tal como fueron modificadas.
2. Los tres (3) documentos donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillados, fueron presentados con nuestro escrito radicado el 06 de Enero de 2004.
3. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Marzo 03, 2004
CHP/MEV/hr

376
636

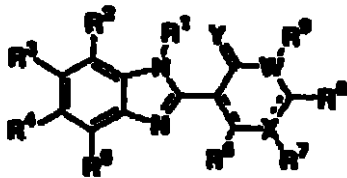
(FORMA PI - 12)	
EXTRACTO	
21	03 085.892
22	26-09-2003
31	60/279.327
32	28-03-2001
33	US
51	
74	RAMIRO CASTRO DUQUE
72	MARK D. WITTMAN, NEELAKANTAN BALASUBRAMANIAN, UPENDER VELAPARTHI, KURT ZIMMERMANN, MARK G. SAULNIER, PEIYING LIU, XIAOPENG SANG, DAVID B. FRENNESSON, KAREN M. STOFFAN, JAMES G. TARRANT
86	PCT/US02/09402

Dibujo Característico
se puede pegar aquí
6 cms. x 6 cms.

Título No.
57

Fecha

La presente invención está dirigida a
compuestos que tienen la fórmula I



I

Continúa al respaldo

71	BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY, PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
TITULO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA NOVEDOSOS	

CORTAR POR AQUI

Sus enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, prodrogas y solvatos de estos.

La presente invención se relaciona con compuestos fórmula I que inhiben las enzimas de la tirosina cinasa, composiciones que contengan compuestos que inhiban la tirosina cinasa y métodos de utilización de inhibidores de enzimas de tirosina cinasa para tratar enfermedades que son caracterizadas por una sobre expresión o sobre regulación de actividades de tirosina cinasa tal como cáncer.

377

A7

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
Entrada en Fase Nacional**

637

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 03 085.892

(86) No. SOLICITUD INTERNACIONAL
PCT/US02/09402

(22) FECHA DE
PRESENTACION: 26-09-2003

(51) INT. CL.:
(71) SOLICITANTE:

BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/279.327

(72) INVENTORES:

(32) FECHA DE
PRESENTACION: 28-03-2001

MARK D. WITTMAN, NEELAKANTAN
BALASUBRAMANIAN, UPENDER VELAPARTHI,
KURT ZIMMERMANN, MARK G. SAULNIER,
PEIYING LIU, Y CUATRO (4) INVENTORES MAS

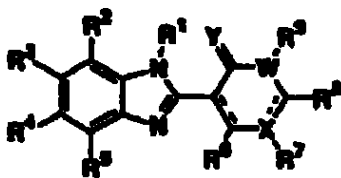
(33) PAIS: US

(74) APODERADO: RAMIRO CASTRO DUQUE

(54) TITULO: INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA NOVEDOSOS

(57) RESUMEN:

La presente invención está dirigida a compuestos que tienen la fórmula I

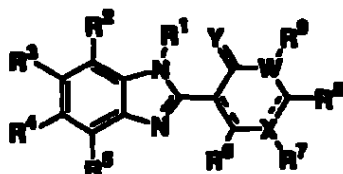


Sus enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, prodrogas y solvatos de estos.

La presente invención se relaciona con compuestos fórmula I que inhiben las enzimas de la tirosina cinasa, composiciones que contengan compuestos que inhiban la tirosina cinasa y métodos de utilización de inhibidores de enzimas de tirosina cinasa para tratar enfermedades que son caracterizadas por una sobre expresión o sobre regulación de actividades de tirosina cinasa tal como cáncer.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



I

Sus enantiómeros, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, prodrogas y solvatos de estos;

En donde

X se selecciona del grupo que consiste de N, C; alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más R⁷, y un enlace directo;

Y se selecciona del grupo que consiste de O y S;

W se selecciona del grupo que consiste de N, C, O, y S, siempre que cuando W sea O o S, R² este ausente;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, amino, OR⁶⁰, NO₂, OH, SR⁶⁰, NR⁶⁰R⁶¹, CN, CO₂R⁶⁰, CONR⁶⁰R⁶¹, OCONR⁶⁰R⁶¹, NR⁶²CONR⁶⁰R⁶¹, NR⁶⁰SO₂R⁶¹, SO₂NR⁶⁰R⁶¹, C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹, arilo, heteroarilo,

$(CH_2)_nOR^{60}$, $(CH_2)_nNR^{60}R^{61}$, $(CH_2)_nSR^{60}$, $(CH_2)_narilo$,
 $(CH_2)_nheteroarilo$, $(CH_2)_nheterocicloalquilo$, $NH-Z-arilo$, y
 $NH-Z-heteroarilo$;

En donde n es 1 a 3;

R^6 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, amino, OR^{50} , NO_2 ,
 OH, SR^{60} , $NR^{60}R^{61}$, CN, CO_2R^{60} , $CONR^{60}R^{61}$, $OCOR^{60}R^{61}$,
 $NR^{62}CONR^{60}R^{61}$, $NR^{60}SO_2R^{61}$, $SO_2NR^{60}R^{61}$, $C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$, $(CH_2)_nOR^{60}$,
 $(CH_2)_nNR^{60}R^{61}$, $(CH_2)_nSR^{60}$, $(CH_2)_narilo$, $(CH_2)_nheteroarilo$,
 $(CH_2)_nheterocicloalquilo$, $NH-Z-arilo$, y $NH-Z-heteroarilo$
 siempre que R^6 no sea H si Y es S; y

R^8 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, amino, NO_2 , OH,
 SR^{60} , $NR^{60}R^{61}$, CN, CO_2R^{60} , $CONR^{60}R^{61}$, $OCOR^{60}R^{61}$, $NR^{62}CONR^{60}R^{61}$,
 $NR^{60}SO_2R^{61}$, $SO_2NR^{60}R^{61}$, $C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$, $(CH_2)_nOR^{60}$, $(CH_2)_nNR^{60}R^{61}$,
 $(CH_2)_nSR^{60}$, $(CH_2)_narilo$, $(CH_2)_nheteroarilo$,
 $(CH_2)_nheterocicloalquilo$, $NH-Z-arilo$, y $NH-Z-heteroarilo$;

Z se selecciona del grupo que consiste de la cadena
 alquilo C_{1-4} , alquenilo, y alquinilo; Z tiene uno o más
 grupos hidroxilo, tiol, alcoxi, tioalcoxi, amino, halo,
 $NR^{60}SO_2R^{61}$, Z opcionalmente incorpora uno o más grupos
 seleccionados del grupo que consiste de CO, CNOH, $CNOR^{60}$,
 $CNNR^{60}$, $CNNCOR^{60}$ y $CNNR^{60}SO_2R^{61}$; y

X

R^{60} y R^{61} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxí, alcoxi, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y alquil- R^{25} en donde

R^{25} es hidrógeno, alquenilo, hidroxí, tiol, alcoxi, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, ciano, halo, sulfoxí, sulfonilo, $-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo, y

R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrogeno, alquilo, cicloalquilo, o alquil- R^{25} .

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde

R^1 , R^7 , R^8 , y R^9 son H;

R^2 y R^4 son H o F;

Y es O;

X se selecciona del grupo que consiste de N y CH;

W es N;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, metilo, etilo, isopropilo, butilo secundario, ciclopropilo, F, y CF_3 ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de H, 2-aminometilpiridina, $NHCH_2CH(OH)Ph$, $NHCH_2CH(OH)(3-Cl-Ph)$, $NHCH_2CH(OH)(3-Br-Ph)$, $NHCH_2CH(OH)(3-Br-4-OMe-Ph)$,

$\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{HCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{arilo}$, y $\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2$ arilo;
y

R^3 se selecciona del grupo que consiste de OR^{60} ,
 $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{60}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{60}$ imidazol, imidazolina,
tetrahidropirimidina, pirazina, morfolino, homomorfolino,
piperidina, pirrolidina, homopiperazina, y amino; en
donde

R^{60} se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, y alquil- R^{25} en donde
 R^{25} es hidrogeno, alquenilo, hidroxilo, tiol, tioalcoxi,
alcoxi, tioalcoxi, halo, ciano, sulfoxi, sulfonilo, -
 $\text{NR}^{30}\text{COOR}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, o un
heteroarilo o heterocicloalquilo; y

R_{30} y R_{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo,
cicloalquilo, o alquil- R^{25} .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en
donde R^3 es $-\text{OR}^{60}$ y R^{60} es alquilo, y alquilo- R^{25} , en
donde

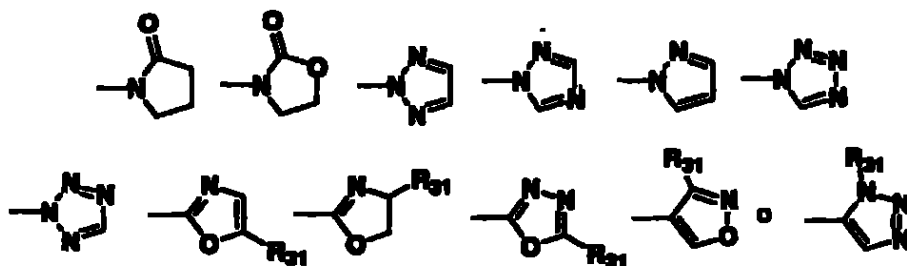
R^{25} es hidrógeno, alquenilo, hidróxido, tiol, alcóxido,
tioalcóxido, amino, halo, ciano, sulfoxi, sulfonilo, -

$\text{NR}^{30}\text{COOR}^{31}$, $-\text{NR}^{30}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo; y

R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o alquilo- R^{25} .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R^{60} es metil, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, o $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, y n es 0, 1, o 2.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 3 en donde R^{25} es morfolina,



En donde R^{33} es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R^3 es piperacina, homopiperacina, 3-metilpiperazina, o 3,5-dimetilpiperazina siendo opcionalmente sustituida en la posición 4-N con un compuesto seleccionado de el grupo consistiendo de, alquilo, cicloalquilo, alquil-

R^{25} , $-C(O)-R^{15}$, o CO_2R^{15} en donde R^{15} es hidrógeno, alquil, arilo, alquil- R^{25} , amino o arilo; y

R^{25} es hidrógeno, alquenilo, hidroxilo, tiol alcoxi, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, halo, sulfoxi, sulfonilo; arisulfonil, $NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquil; y

R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alquilo- R^{25} .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde dicha piperazina es sustituida con metil, etilo, CH_2 -ciclopropilo, hidroxietilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 2-aminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo, metoxietilo, etoxietilo, morfolina, y morfolinebilo.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R^3 es un grupo amino seleccionado a partir del grupo que consiste de hidroxialquilamino, aminoalquilamino, dialquilaminoalquilamino; y heterocicloalquilalquilamino.

644
384
D

9. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 8 en donde dicho amino se selecciona del grupo que consiste de
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NEtCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 $\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NEtCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$,
 $\text{NEtCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, $\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, $\text{NEtCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$,
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, $\text{NMeCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$,
 $\text{NEtCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R^3 es piperidina, opcionalmente sustituida con hidroxí, tiol, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, tioalcoxi, 1,3 dioxolano, 1,3 dioxano, NHC(O)R^{15} , $\text{NHC(O)}_2\text{R}^{15}$, en donde R^{15} es hidrógeno, alquilo, arilo o alquilo- R^{25} en donde R^{25} es Hidrógeno, alquénilo, hidroxí, tiol, alcoxi, tioalcoxi, amino, halo, ciano, sulfoxí, sulfoxí, sulfonilo, $-\text{NR}^{30}\text{COOR}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{C(O)R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}$, $\text{C(O)NR}^{30}\text{R}^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo; y

R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o alquilo- R^{25} .

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R^3 es morfolina, tiomorfolina, sulfoximorfolina, sulfonilmorfolina, o homomorfolina, o una morfolina

28
X/645

sustituída, tiomorfolina, sulfoximorfolina, sulfonilmorfolina, o homomorfolina.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 11 en donde dicha morfolina, tiomorfolina, sulfoximorfolina, sulfonilmorfolina, o homomorfolina es sustituida con hidroxil, tiol, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, tioalcoxi, alquil-R²⁵

-NHC(O)R¹⁵, -NHCO₂R¹⁵, en donde R¹⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o alquilo-R²⁵ en donde R²⁵ es hidrógeno, alquenilo, hidroxil, tiol, alcoxi, tioalcoxi, amino, halo, ciano, sulfoxil, sulfonilo, -NR³⁰COOR³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰SO₂R³¹, -C(O)NR³⁰R³¹, heteroarilo o heterocicloalquilo; y

R³⁰ y R³¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o alquilo-R²⁵.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R³ es (CH₂)_n-morfolina o (CH₂)_n-piperazina, en donde n es 1 a 3.

14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R³ es un N- tetrahidropirimidina o N-iminidazolina opcionalmente sustituidos.

386
7
646

15. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 14 en donde por lo menos uno de dichos sustituyentes es alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianoalquilo, carboxilo, o carboxamida.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R^3 es pirrolidina.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde dicha pirrolidina es seleccionada a partir del grupo que consiste de 3- hidroxilpirrolidina, 3- alcoxipirrolidina, y 3- alquilamino pirrolidina, 3- dialquilamino pirrolidina.
18. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde R^6 es seleccionada a partir de el grupo que consiste de H, 2-aminometilpiridina, $NHCH_2CH(OH)arilo$, y $NHCH(CH_2OH)CH_2 arilo$.
19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 18 en donde dicho arilo es un fenilo opcionalmente sustituido.

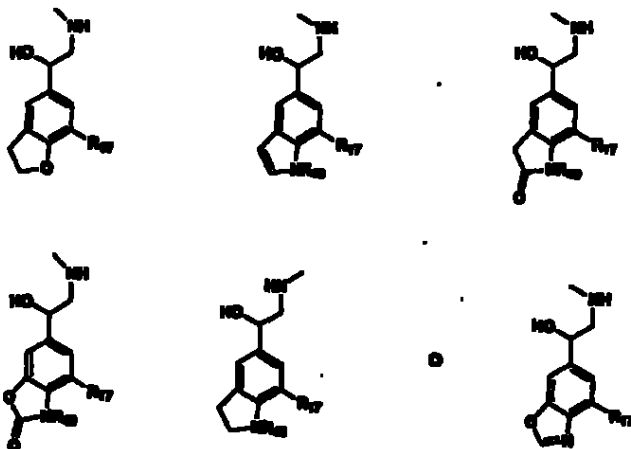
987
647
✓

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 19 en donde dicho fenilo es sustituido con un Br, Cl, F, Alcoxi o NHSO_2CH_3 .

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde dicho sustituyente es 3-Br, 3-Cl o 3-F.

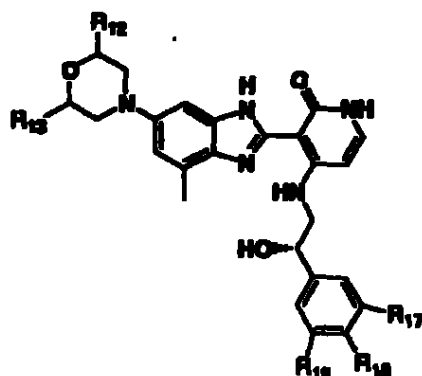
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde dicho sustituyente es 4-F o 4-metoxi.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 en donde R^b es



En donde R^{17} es H, Br, Cl, o F y R^{40} es H o alquilo.

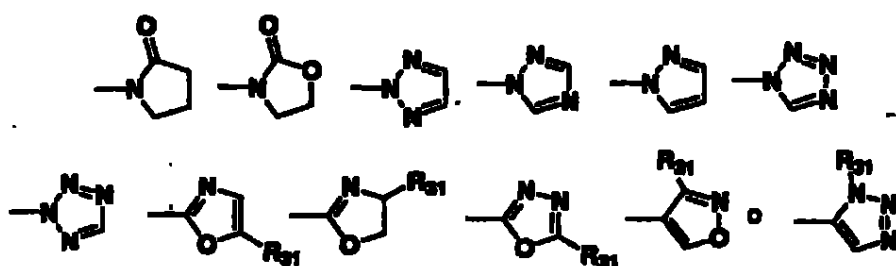
24. Un compuesto teniendo la fórmula:



En donde R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo- R^{25} en donde R^{25} es hidrógeno, hidroxil, tiol, alquenoil, amino, alcoxi, tioalcoxi, halo, ciano, sulfoxil, sulfonil, $-CO_2H$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}C(O)OR^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alcoxi, o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo; y R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, o alquilo- R^{25} .

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en donde R^{25} es morfolina,

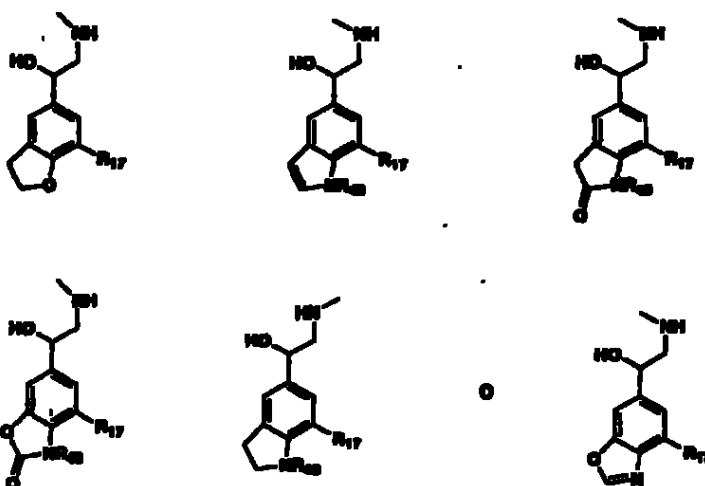


En donde R^{33} es hidrógeno, alquilo o un alquilo sustituido.

30
649

26. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 24 en donde R^{12} es hidrógeno, metil, hidroximetil, metoximetil, CH_2F , CH_2CN , CO_2H , o $COONR^{30}$ R^{31} en donde R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, o alquilo- R^{15} .

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 que incorpora la cadena lateral



En donde R^{40} es hidrógeno, y R^{70} es hidrógeno o halógeno.

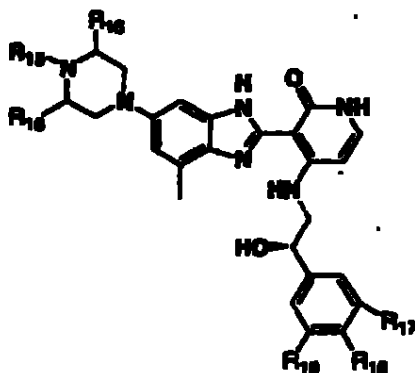
28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 24 en donde R^{12} y R^{13} son H; R^{17} es Br, F, o Cl; R^{18} es metoxi o

370
P 650

fluoro; y R^{19} es H; o R^{18} y R^{19} juntos forman 4-0,5 dihidrofuranilo.

29. El compuesto acuerdo a la reivindicación 24 en donde R^{12} y R^{13} son metilo; R^{17} es Br, F, o Cl, R^{18} es hidrógeno o metoxi; y R^{19} es H.

30. Un compuesto que tiene la fórmula



En donde R^{15} es hidrógeno, alquilo, o alquilo- R^{25} , en donde R^{25} es hidrógeno, hidroxilo, tiol, alquenoilo, amino, alcoxi, tioalcoxi, halo, ciano, sulfoxi, sulfonilo,

$-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$,

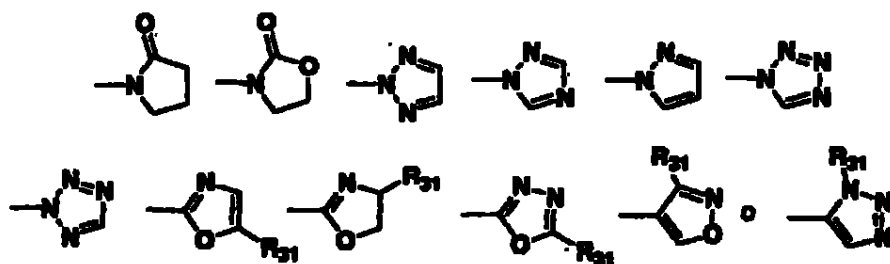
heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{16} es cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

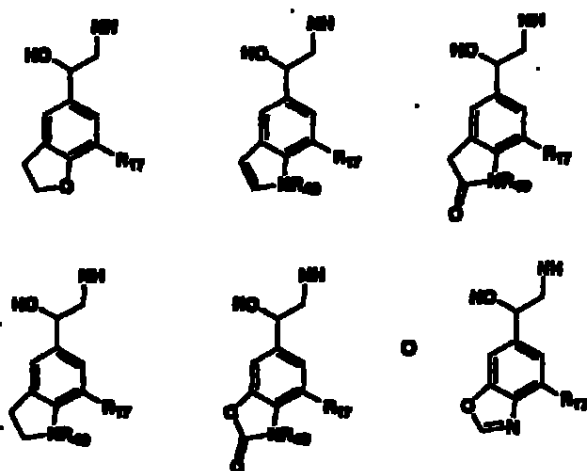
551
651

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alcoxi; o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo; y R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo- R^{25} .

31. El compuesto acuerdo a la reivindicación 30 en donde R^{25} es morfolina, tiomorfolina,



32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 que incorpora la cadena lateral



552
652

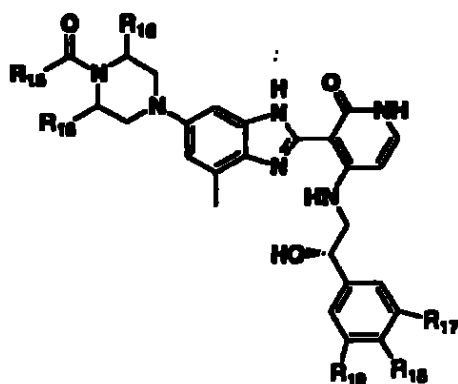
En donde R^{10} es hidrógeno o alquilo y R^{17} es hidrógeno o halógeno.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30 en donde R^{15} es hidrógeno, metil, etil o

$(CH_2)_nCH_2-R^{25}$ en donde R^{25} es OH, OMe, F, CN, CF_3 , $SOCH_3$, o SO_2CH_3 en donde n es 0 o 1.

34. El compuesto acuerdo a la reivindicación 30 donde R^{15} es cianoetil, hidroxietil, $CH_2CH_2SOCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, CH_2CH_2CN , o $CH_2CH_2CF_3$; R^{16} y R^{19} son H; R^{17} es Br, o Cl; y R^{18} es hidrógeno o metoxi.

35. Un compuesto tiene la fórmula:



Donde

R^{15} es hidrógeno, alquilo, arilo o alquilo- R^{25} ;

R^{25} es hidrógeno, hidroxil, tiol, alquenilo, alcóxido, tioalcóxido, amino, halo, ciano, sulfonilo, $-NR^{30}COOR^{31}$, -

323
653
X

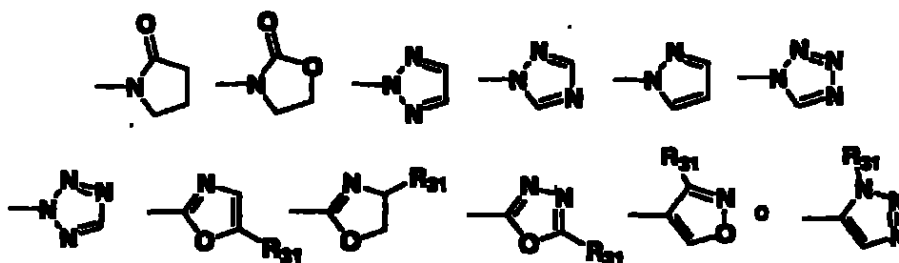
$\text{NR}^{30}\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{NR}^{30}\text{SOR}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{16} es cada uno independientemente hidrógeno o metil;

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alcóxido, o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo; y

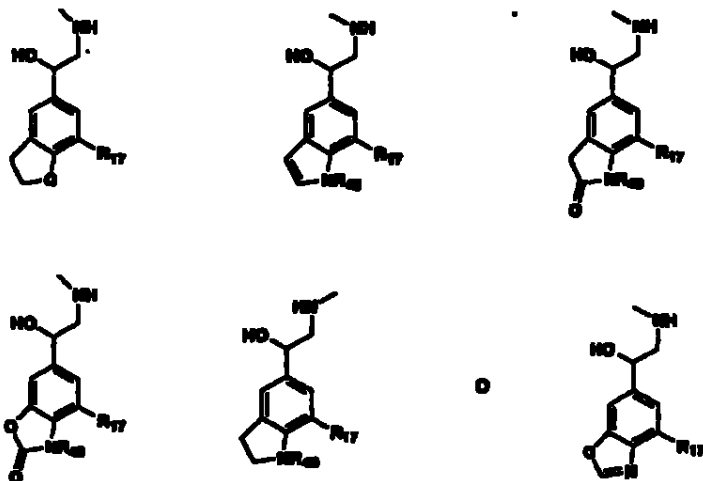
R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alquilo- R^{25} .

36. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 35 en donde R^{25} es morfolina, tiomorfolina,



En donde R^{33} es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido,

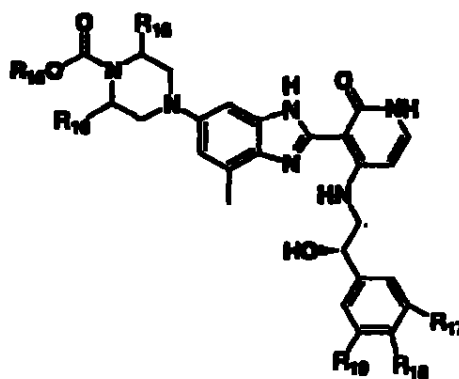
37. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 35 que incorpora la cadena lateral

331
654

en donde R^{10} es hidrógeno o alquilo y R^{17} hidrógeno o halo.

38. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 35 en donde R^{15} es hidrógeno o metil; R^{17} es bromo, cloro o flúor; R^{18} es hidrógeno o metoxi; y R^{19} es hidrógeno.

39. Un compuesto tiene la fórmula



En donde

355
 655

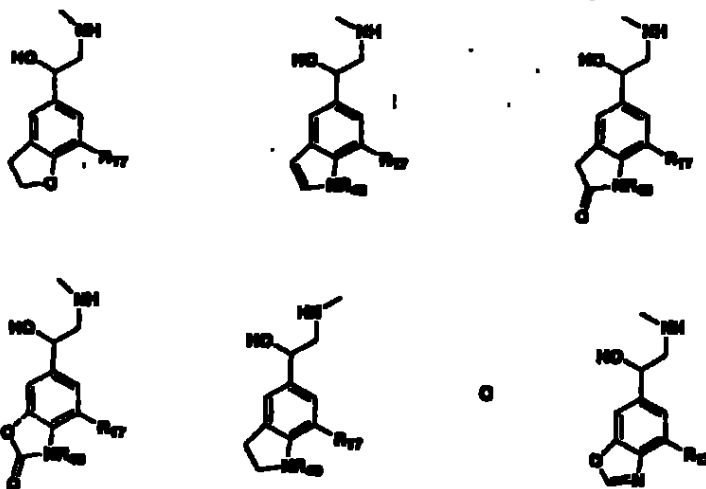
R^{15} es hidrógeno, alquilo, o, alquilo- R^{25} ;

R^{25} es hidrógeno, hidroxil, tiol, alquenilo, alcóxido, tioalcóxido, amino, halo, ciano, sulfonilo, -
 $-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$,
 heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{16} es cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alcoxi; o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo; y R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquil o alquil- R^{25} .

40. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 39 que incorpora la cadena lateral

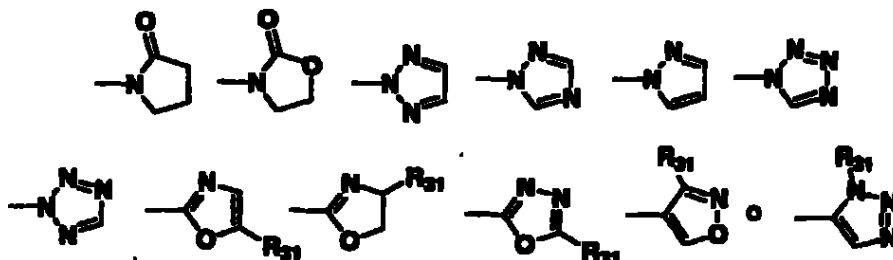


En donde R^{16} es hidrógeno o alquilo y R^{17} hidrógeno o halo.

41. El compuesto acuerdo a la reivindicación 39 en donde R^{15} es hidrógeno, metil, etilo, o $-(CH_2)_nCH_2-R^{25}$ en

57
656

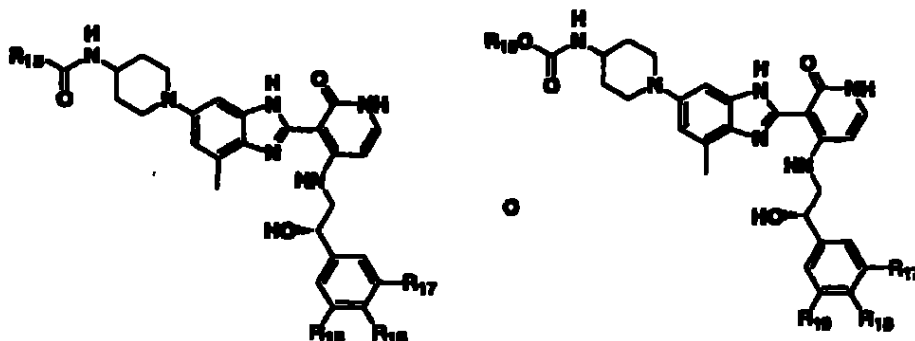
donde n es 0, 1, o 2; y R^{25} es OH, OMe, F, CN, CF_3 , $SOCH_3$ o SO_2CH_3 , $-NR_{30}COR_{31}$, $-NR_{30}COOR_{31}$, $-NR_{30}SO_2R_{31}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, o tiene la fórmula



En donde R^{33} es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

42. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 39 en donde R^{15} es etilo, metoxietilo, CH_2CH_2F , o CH_2CH_2CN ; R^{17} es bromo o cloro; R^{18} es metoxi o hidrógeno; y R^{19} es hidrógeno.

43. Un compuesto tiene la fórmula



En donde

397
657

R^{15} es hidrógeno, alquilo, arilo, o alquilo- R^{25} ;

R^{25} es hidrógeno, hidroxilo, tiol, alquenilo, alcoxi, tioalcoxi, amino, halo, ciano, sulfoxi, sulfonilo,

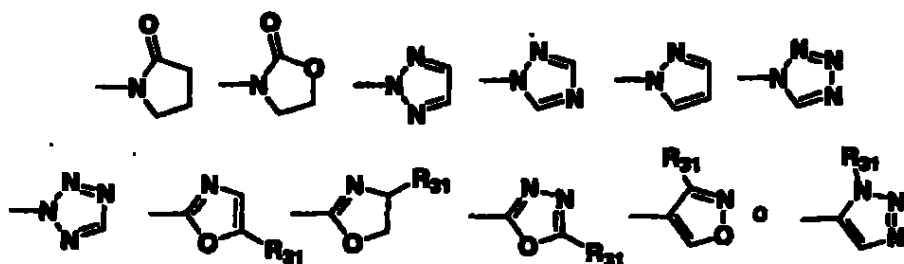
$-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$,

heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, o alcoxi; o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo; y R^{30} y R^{31} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alquilo- R^{25} .

44. El compuesto acuerdo a la reivindicación 43 en donde

R^{15} es $-(CH_2)_nCH_2-R^{25}$ en donde n es 0, 1, 2 o 3 y R^{25} es OH, OMe, F, CN, CF_3 , $SOCH_3$ o SO_2CH_3 , $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, o tiene la fórmula:

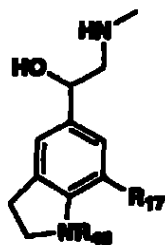
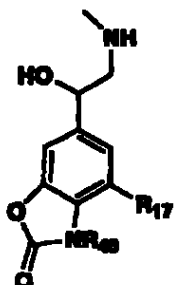
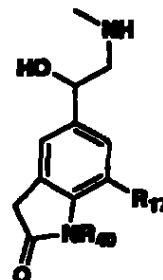
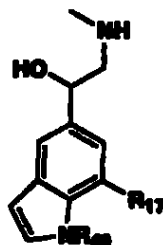
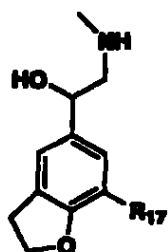


en donde R^{33} es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido.

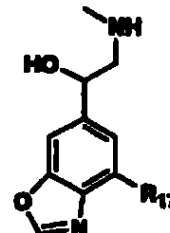
45. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 43 en donde R^{15} es metilo, etilo, CH_2F , metoxietilo, CH_2CH_2F , o $CH_2CH_2CH_2SOCH_3$, R^{17} es bromo; R^{18} es hidrógeno, metoxi, o fluoro; y R^{19} es H.

358
~~2~~ 658

46. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 45
 incorpora la cadena lateral



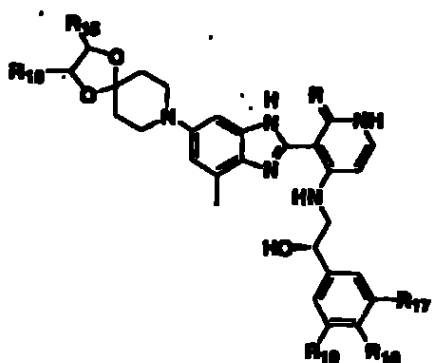
o



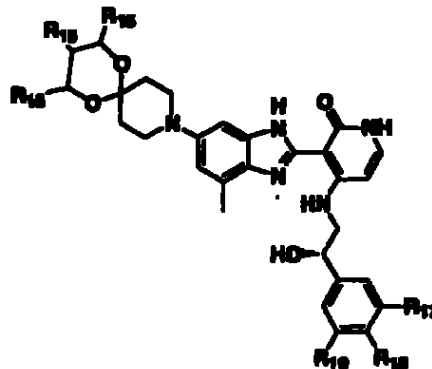
En donde R^{40} es hidrógeno o alquilo, y R^{17} es
 hidrógeno o halo.

47. Un compuesto tiene la formula

377
 659



O



En donde cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, o -alquil- R^{25} ;

R^{25} es hidrógeno, hidroxilo, tiol, alqueno, tioalcoxi, amina, halo, ciano, sulfoxi, sulfonil, $-NR^{30}COOR^{31}$, $-NR^{30}C(O)R^{31}$, $-NR^{30}SO_2R^{31}$, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{17} , R^{18} y R^{19} son, independientes, hidrógeno, halógeno, o alcoxi; o R^{18} y R^{19} juntos forman un grupo heterociclo o heteroarilo; y

R^{30} y R^{31} son, independientes, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alquil- R^{25} .

El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste de:

Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

(S)-4-(2-Hidroxi-1-fenil-etilamino)-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-Hidroxi-2-(3-iodo-fenilo)-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(2-Cloro-fenilo)-1-hidroximetil-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benziminazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-1-hidroximetil-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benziminazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(4-Cloro-fenilo)-1-hidroximetil-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benziminazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

404
Z 661

(S)-4-[2-(2-Bromo-fenilo)-1-hidroxi metil-etilamino]-
3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Bromo-fenilo)-1-hidroxi metil-etilamino]-
3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

(±)-4-(1-Hidroxi metil-2-pentafluorfenil-etilamino)-
3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

(S)-4-(1-Hidroxi metil-2-piridin-4-il-etilamino)-3-
(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

(S)-4-[1-Hidroxi metil-2-(2-naftalenilo)-etilamino]-
3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-
(piridin-2-ilmetoxi)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenilo)-2-fluoro-etilamino]-3-(6-
imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-
ona;

100
662


(S)-2-[4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-7-metil-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-{4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(S)-2-{4-[2-(3-Cloro-fenilo)-1-hidroximetil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-{4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-{4-[2-(3-Fluoro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(±)-2-{4-[2-(3-Bromo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(S)-2-[4-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-7-metil-3H-benziminazol-5-carbonitrilo;

(±)-3-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-bromo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

(S)-3-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-(1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-1H-piridin-2-ona;

(±)-3-(1H-Benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

Ácido (S)-4-{2-[4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-7-metil-3H-benzimidazol-5-il}-piperacina-1-carboxílico isopropilamida;

Ácido (S)-4-{2-[4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-7-metil-3H-benzimidazol-5-il}-piperacina-1-carboxílico etilamida;

(S)-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-3-(4-metil-6-[4-(1-fenil-metanoil)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

404
664

(S)-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-3-[6-(4-Benzil-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-1H-piridin-2-ona;

(±)-3-[6-(4-Acetilo-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-4-[2-(3-cloro-fenilo)-2-Hidroxi-etilamino)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-6-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-5-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3H-piridin-4-ona;

A 665

(S)-2-[6-Cloro-5-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-3-fenil-propan-1-il;

(S)-4-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(R)-4-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(1S,2R)-4-(1-Hidroxi-indan-2-ilamino)-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-(2-Hidroxi-2-piridin-2-il-etilamino)-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-N-(3-(1-Hidroxi-2-[3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino]-etilo)-fenil)-metanesulfonamida;

666

(±)-4-[2-(3-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Fluoro-fenil)-1-hidroximetil-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Bromo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

457
667

(R)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

Ácido (±)-(2-Cloro-4-(1-hidroxi-2-[3-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilamino]-etil)-fenil)-carbónico metil éster;

(s)-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-3-[4-metil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(s)-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-3-[4-metil-6-(4-n-butil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(s)-3-(6-[4-2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-(1-hidroximetil-2-fenil-etilamino)-1H-piridin-2-ona;

X 408
668

Ácido (s)-4-(2-[4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-7-metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico amida;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-;

(±)-4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

dos
669

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Bromo-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(±)-3-[6-(4-Acetilo-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-4-[2-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

(s)-4-(1-Hidroximetil-2-fenil-etilamino)-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(±)-6-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-5-(6-imidazol-1-il-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-3H-pirimidin-4-ona;

410
670

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(±)-3-(6-Aminometil-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

(±)-4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-hidroximetil-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

(s)-4-(1-Benzil-2-Hidroxi-etilamino)-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona; y

(s)-4-(1-Benzil-2-Hidroxi-etilamino)-3-(4-metil-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

49. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste de:

(s)-4-(1-Benzil-2-Hidroxi-etilamino)-3-(4-metil-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

27671

4-[2-(3-Cloro-4-metilsulfanil-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-piperazin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

3-[4-(2-(4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-7-metil-3H-benzimidazol-5-il]-piperazin-1-il]propionitrilo;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(2-metanosulfonil-etilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

3-[4-(2-(4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3H-benzimidazol-5-il)-7-metil-piperazin-1-il]propionitrilo;

Ácido 4-(2-(4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-7-metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico 2-fluoro-etil éster;

Ácido 4-(2-(4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-7-metil-3H-

ATC
672

benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico 2-metoxi-etil
éster;

Ácido 4-(2-{4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-
etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-
benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico tert-butil
éster;

Ácido 4-(2-{4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-
etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-
benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico prop-2-inil
éster;

Ácido 4-(2-{4-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)-2-
hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-
metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico Pert
butil éster;

Ácido (s)-4-(2-{4-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)-2-
Hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-
metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico etil
éster;

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-
3-{6-[4-(3-fluoro-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-
benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

673

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(3-fluoro-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(3-fluoro-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{4-metil-6-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(3-fluoro-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{4-metil-6-[4-(3,4,4-trifluoro-but-3-enil)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(3-fluoro-2-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

HA
674

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-hidroxi-etilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-hidroxi-etilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

[4-(2-(4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-7-metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-il]-acetonitrilo;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(4-fluoro-butiril)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2,2-difluoro-acetilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

675

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-metanosulfonil-acetilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

3-[6-(4-Acetilo-piperazin-1-il)-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-4-[2-(3-cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamina]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-{4-[2-(1-oxo-114-tiomorfolin-4-il)-acetilo]-piperazin-1-il}-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-{4-[2-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il)-acetilo]-piperazin-1-il}-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-[4-(2-tiomorfolin-4-il-acetilo)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-metanosulfonil-acetilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-metoxi-acetilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

X 418
X 676

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-[4-(2-metisulfonil-acetilo)-piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

3-(6-[4-(2-Cloro-acetilo)-piperazin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamina]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-(2-{4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carbaldehido;

(S)-4-(2-{4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-7-metil-3H-benzimidazol-5-il)-piperazin-1-carbaldehido;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

417
677

4-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-
3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-
3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-
piridin-2-ona;

4-[2-(7-Bromo-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-
hidroxi-etilamino]-3-(4-metil-6-morfolin-4-il-1H-
benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-(S)-hidroxi-etilamino]-3-(4-
metil-6-[2(S),6(R)-dimetil-morfolin-4-il]-1H-
benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-(S)-hidroxi-
etilamino]-3-[4-metil-6-[2(S),6(R)-dimetil-morfolin-4-
il]-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-
[(R)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-
benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-cloro-
fenilo)-(S)-2-hidroxi-etelamino]-3-(6-[(S)-2-fluorometil-
morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-
2-ona;

48
~~678~~

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(7-Bromo-2,3-dihidro-benzofuran-4-il-4)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(7-Bromo-2,3-dihidro-benzofuran-4-il)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-fluorometil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-hidroximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

419
679

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

420
X 680

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metoximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-metoximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metoximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(S)-2-metoximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[(R)-2-metoximetil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona y 4-[2-(3-Cloro-4-metoxi-fenilo)-(S)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-

424
X
681

[(S)-2-metoxi-metil-morfolin-4-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2(S)-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(4-metil-piperadin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2(S)-hidroxi-etilamino]-3-[-4-metil-6-(4-metil-piperadin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il}-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(acetamida)-piperadin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(2-hidroxiacetamida)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(2-fluoroacetamida)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridina-2-ona;

4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-(6-[4-(acetamida)-piperadin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-piridin-2-ona;

122
X 682

4-[2-(3-Bromo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2hidroxiacetamida)-piperadin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-fluoroacetamida)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-metoxietoxicarbamoilo)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-metoxietoxicarbamoilo)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-{6-[4-(2-fluoroetoxicarbamoilo)-piperidin-1-il]-4-metil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-morfolin-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-hidroxi-etoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Bromo-4-metoxi-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-propoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-propoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

(S)-3-(4-Bromo-6-morfoin-4-ilmetil-1H-benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-clomo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

(S)-3-[4-Bromo-6-(4-metil-piperazin-1-ilmeil-1H-benzimidazol-2-il)-4-[2-(3-clomo-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-1H-piridin-2-ona;

684

(S)-4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(4-etil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(3-Cloro-fenilo)-2(S)-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(1,4,5,6-tetrahidropirimidina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

4-[2-(4-metoxi-3-Cloro-fenilo)-2(S)-hidroxi-etilamino]-3-[4-metil-6-(1,4,5,6-tetrahidropirimidina-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-piridin-2-ona;

50. Una composición farmacéutica comprende un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 y un portador aceptable farmacéuticamente.

51. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 50 comprende además al menos un agente anti-cancerígeno formulado como una dosis fija.

52. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 51 en donde dicho agente anti-cancerígeno se selecciona a partir del grupo que consiste de: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrazol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida,

425
685

acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprolida, finasterida, herceptina, metotrexato, 5-fluorouracilo, arabinosida, citosina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina, cisplatina, carboplatina, melfalan, clorambucil, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotefan, vincristina, taxol, taxotere, etoposida, teniposida, amsacrina, irinotecan, topotecan, una epotilona, Iressa, OSI-774, inhibidores de angiogénesis, inhibidores de EGF, inhibidores de VEGF, inhibidores de CDK, inhibidores de Her1 y Her2 y anticuerpos monoclonales.

53. Un método de tratar una condición asociada con al menos una encima de tirocina cinasa comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectivo de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1.

54. El método de acuerdo a la reivindicación 53 en donde dicha enzima de tirocina cinasa es Abl, CDK's, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, HER-2, IGF-1R, IR, LCK, MET, PDGF, Src, o VEGF.

55. El método de acuerdo a la reivindicación 53 comprende además administrar a dicha especie de mamífero

A26
686

al menos otro agente anti-cancerígeno en combinación con dicha compuesto.

56. El método de acuerdo a la reivindicación 53 en donde la condición es cáncer.

57. Un método para tratar cáncer comprende administrar a una especie de mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente de la composición de la reivindicación 50 o 51.

58. Un método para tratar enfermedades proliferativas comprende administrar a una especie en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva terapéuticamente de la composición de la reivindicación 50 o 51.