43ł13

FCIa (flD) 176:qj
Induct ii i.. omei I -
- Ljt)E L

SE mal Li - Utht
SUPEP.INTENDENCA ’

FoRiu.AR: ENT
r p’
N RADA EN F ASE NACONAL
SOUCITUD DE:
tente de lnvención Patente de Modelo de LJtiHcIad

apituIo I [J Capftuto Ii
Nornbre: ARRAY BiOPHARMA, INC. IDENTIFICACION

DireiOn: 3200 Walnut Street, Boulder, CC. [j NIT[J
SOLICITANTE Colorado 80301, EEUU.

(71) Domicitio: Boulder, Colorado, EE LJU C.E. L] Oti’a 1 1
Lugar de Consttución:
Cual:
TelØfono: Fax NUmero:

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA 1DENT1FICAC1ON
3 RODRIGUEZ

Dirección: Cra 13U N0.28-38 Buffette C.CjX] NIT[)
REPRESENTANTE 245 MZ.2 Parque Bavaria, Bogota D.C.

0 APODERADO TelØfono: 3419841 Fax: 3-368592 C.E. [-J Otto Li

E-mail: CUM:
Nmero: 1711781$ TP 17402

niwIc. I.- 111 M. VVIJ’

4 INVENTOR(ES) 2.- Joseph P. LYSSIKATOS
(72) OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA.
Direcciôn:

1.- Dornicilio: P.O. Box 1727, Lyons, Colorado 80540, EEUIJ
2.- Domiciho: 1720 Eldorado, Circle, Superior, Colorado
80027, EE.UU.

Nacionalidad a Domicillo: Ciudadanos Americanos

PCT ($6)
Solicitud iritemacional No. PCT1US03107864 Fecha 13IMARZO/2003

PublicaciOn intemacional No. WO 031071914 Al Fecha 25/$EP./2003

TtuIo (54)

6 "DER1VADOS DE BENZIMIDAZOL ALQUILADO N3 COMO INHIBIDORES MEK

1iaih1caci6n intemacionat (51) TTFF,71

Piiondad (33) Pals de Ongen
8 NO 0 EE UU.

E Comprobante de No. 04 - b 1. Fecha ’1 t - C - C

10 ANEXOS

CJComprobante do pogo do Is toss do preeentaclón do Is solicitud
cDocumento qua acredita Is exlstenca y mpresentacidn legal cuando of soIfcit*nte sea persona juridlca JPoderes, of fuere of
JDocument* do ceslOn del Inventor of sollcitanta o a su ceusante
Declaraclones

J Copla do Is solicitud Internecionat (Resumen, descrlpciOn, relvfndicecfones, dlbujos

IX] TraducciOn dole solicitud mnternaclonal of castelleno (Resumen, desc,ipción, reivindlcaclones, dlbujos)
JCopie del examen prelirninar Internacional efectuado pot to Autoridad Intemacional do Examen PreUmlnar (IPEA)

C] Traduccion del examen preftmlnsr intornacionel efectuado pot Is 1PEA
0o set del caso, copfa del corittato do acceso.
Do oar of case, documento quo acredite Is korwft o autOrixaclon tie use do conoctmientos tradicionales de las
comunidades lndfgenas.

J Do set of caso, certlticado tie deptiolto dot material biotogico
Arts final 12x 12

(J Do set of case, Informaclon sobre otias solicitudes do patente o titulos obtenfdos on at extranjero per at mismo titular o su

causante, retacionedas parclat a totalmente con Is Invencton de esta solicitud.

C] Do set of caso, modificaclones efectuadas a Is solicitud
j]Otros (COPIA DE LA PUBUCACION INTERNACIONAL, CON SU TRADUCCION AL ESPAOL)

11 FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesiôn de la patente,

NOMBRE: CAR Os LANDO MAYA R. -

FI k_____ C.C. 17.117.818 T.P.17. 2C.SJ. tnstruccicmi%is pars Iapresentadón do los anexos, vet of reverso do esta pgIna

OTROS INYENTORES

3- Brian T. HURLEY.
Domicilio: 3725 Birchwood Drive #22, Boulder, Colorado 80304, EE.UU. Nacionalidad: Ciudanado AmØricano

4- Allison L. MARLOW.
Domicilio: 2722 Juniper Avenue, #57, Boulder, Colorado 80304, EE.IJU, Nacionalidad: Ciudadano americano

tj IT

- REC!W (WCtAL DE WA 0 - 7222
PEMBPE 10 flE 200k

SUP 1)1JS1h1 I CUfljj
2.: £4-91C

37FASE C1 41i PCt2020 -i UES CRN

– U C 0 N q I q N A C I C N –U

- -

CEPOSITANTE TIPO P0 3CC CUENTA No. P90 FECH(PEC
- -

C!RLOS ThNYC V 0CIAD0SC0NSISNC10N BNC0 POPULAR 050-0010-!, 3250727 10!0f2001

1J_ 2E’!1

3! 015 000 00

i fl N C F P T

- -

CN! I PENTITCC CONCEPTO TOTAL CONCEPT --

I 0005-01-01 ECLIC!TUOES I TRAMIMS CE ECL. CE PMENTE CE TIN 422.000.00 TOTAL 22.000.00

SC: CUnTROCIENTGE VEINTIDOS PIlL PE0

PEP0NSA21E

PECIBO DE CAJA APLINDO AL EXPECIEPITE No

I

Derivados de Bsnzimidazol a1qzilado N3 oc.o Xnhibidor.e HER

A)1TEEDENTE DE LA XNVENCXON

Caapo de La Xnvución

La presente invención se relaciona con una serie de derivados alguilados de (1H-Benzoimidazol--5-i1)--(fenilo sustituido en posición 4)-amina que son eficaces en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, como el cancer y la intlamación, en mamiferos. La invenciOn ademas se relaciona con un mØtodo para utilizar dichos compuestos en el tratamiento de enferrnedades hiperproliferativas en mamiferos, especialmente en humanos, y con composiciones farmacØuticas que contienen dichos compuestos.

Resumen d.3. Arts Re3.aciouado

La seæalización celular a travØs de receptores de factor de crecimiento y protein quinasas es un importante regulador del crecimiento, proliferación y diferenciación celular. En crecimiento normal de la cØlula, los factores de crecimiento, a travØs de activación de receptor (por
ejemplo, PDGF o EGF y otros), activan los camirios de
quinasa MAP. Uno de los caminos de quinasa MAP mÆs
conocidos e importantes relacionados con el crecimiento
celular normal y descontrolado es el camino de quinasa Ras/
af. Ras unido a GTP activo da como resultado la activación

- - L A

2

y fosforiiación indirecta y is activación de is guinasa Raf. Raf entonces fosforila MEK1 y 2 sobre dos residuos de
serina ($218 y S222 para MEK1 y $222 y S226 para MEK2) (Ahn
at al.,, MetocLs in Enzymology 2001, 332, 417-431). MEK
activado entonces fosforila sus substratos conocidos, las quiriasas MAP, ERK1 2. La fosforilación ERK mediante MEK tiene lugar sobre Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 pars ERK2 (Ahn at al., Metods in Enzymology 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada dimeriza y luego se translocan al niic1eo
donde se acumulan (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93,
605-615). En el nücleo, ERK se relaciona en varias
funciones celulares importantes, incluyendo pero sin limitarse al transporte nuclear, transducción de seæal,
reparación del ADN, reunion y translocación de nucleosoma,
y traducciOn y procesamiento de ARNm (Ahn at al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de las cØlulas con factores de crecimiento lieva a is activaciOn de ERK1 y 2 is cual da conic, resuitado
proliferación, y en algunos casos, diferenciaciOn (Lewis et
al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

En enfermedades proliferativas, las mutaciones genØticas y/ a is sobre expresiOn de los receptores del factor de crecimiento, proteInas de seæalizacjón descendiente, o protein quinasas involucradas en el camino de quinasa ERK lievan a unia proliferación celular descontrolada, y eventualmente a la formaciOn del tumor. E’or ejemplo, algunos tipos de cÆnceres contienen mutaciones

3

que dan como resultado la activación continua de su camino debicio a la producción continua de los factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden producir defectos en la desactivación del complejo Ras activado unido a GTP, dando coma resultado nuevamerite la activación del camino de quinasa MAP. Las formas oricogØnicas mutadas de Ras se encuentran en un 50% de cancer de colon y >90% de pancreas asi coma tambiØn muchas otras clases de cancer (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, las mutaciones bRaf han sido identificadas en mas de 60% de melanoma maligno (Davies, H. et al,, Nature 2002, 417, 949-
954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado ui-ia
cascada de quinasa MAP activa constitutivamente.. Los estudios de las muestras de tumor primarias y las lineas celulares ademÆs han mostrado sabre activacióri del camino de quinasa MAP en cancer de pancreas, colon, pulmón, ovario e higado (}ioshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822), Par consiguiente, hay una importante correlación entre diferentes tipos de cancer y un camino de quinasa MAP sabre activo dando coma resultado mutaciones geneticas..

Cuando la sabre activación de cascade de quinaza MAP juega un importante papel en la proliferación y diferenciación celular, la irthibiciOn de este camino se cree es beneficiosa para las enfermedades hiperproliferativas. MEK juega un papel importante en este camino ya que es el camino descendiente de Ras y Ref. AdemÆs, es ui-i objetivo terapØutico atractivo porque los

unicOS substratos conocidos para la fosforilaciOn de MEK son las quinasa MA?, ERK1 y 2. La inhibición de MEK ha mostrado tener Un potencial beneficio terapØutico en inuchos estudios. Por ejemplo, los inhibidores de molØcula pequeæa
MEK han mostrado inhibir el crecirniento del tumor humano
en xenogrÆficos de ratones, (Sebolt-Leopold et al., Nature-
Medicine 3.999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., AACR April
6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H. IC 2nd International Conference of Protein Kinases, Septiernbre 9-10, 2002),
bloquear alodinia estÆtica en animales (WO 01/05390
publicado el 25 de enero, 2001) e inhibir el crecimiento de cØlulas con leucemia mieloidea aguda (Milella et al., J
din Invest 2001, 108 (6), 851-859).

Algunos inhibidores de molØcula pequeæa de MEK han sido revelados. Al menos trece solicitudes han aparecido en los ültimos aæos: patente de Estados Unidos 5,525,625 presentada el 24 de enero, 1995; WO 98/43960 publicada ei. 8 de octubre, 1998; WO 99/01421 publicada el 14 de enero, 1999; WO 99/01426 publicada el 14 de enero, 1999; WO 00/41505 publicada el 20 de julio, 2000; WO 00/42002 publicada el 20 de julio, 2000; WO 00/42003 publicada el 20 de julio, 2000; WO 00/41994 publicada el 20 de julio, 2000; WO 00/42022 publicada el 20 de julio, 2000; WO 00/42029 publicada el 20 de julio 2000; WO 00/68201 publicada el 16 de noviembre 2000; WO 01/68619 publicada el 20 de
septiembre, 2001; y WO 02/06213 publicada el 24 de enero,

2002.

5

RESUMIN DE I^ XNVENCXON

La presente invención proporciona compuestos de aiquilada (lWbenzoimidazol-5-il)- (4-sustituido fenilo)
atniria de la fórmula I, y sales y profÆrinacos
farmacØuticamente aceptables de los mismos que son eficaces
en el tratamiento de enfermeciades proliferativas. Especialmente, la presente invencióri se relaciona con compuestos de is formula i que actia como inhibidores MEK. SAdemnÆs se proporciona un mØtodo pars el tratamiento del cancer. AdemnÆs se proporciona formulaciones que contienen
compuestos de is fOrmula I y mØtodos para utilizar los
compuestos pars tratar a un paciente que lo necesite.
AdemÆs, se describen procesos para is preparación de compuestos irthibitorios de is fOrmula I.

De tal manera, la presente invenciOn proporciona compuestos de is fOrmula I:

Ftl

I

w
0 H
N R1

Nk I R s4 /
R7

6

y sales, profÆrmacos y solvatos de la misma farmacØuticamente aceptados, caracterizados porque:

es un enlace opcional, si solo un nitrógeno del anillo
tiene un enlace doble;

R’, R2, R9 y son seleccionados independientemente de
hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo,
difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -OP, -C(0)R3,

S -C(0)0R3, NR4C(0)0R6, -OC(0)R3, -N S02 -SO2NR3R4, -
NR4C (0) R3, -C (0) NR3R4, -NR5C (0)NR3R4, -NR5C (NCN)NR34,

NR3R4, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-Cio aiquinil, C3 -C10
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquilalquilo, -S(0)j (C1 -
C6 aiquilo), -S(0)j(CR4R5)m--arilo, arilo,
arilaiquilo, heteroarilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilO,
arilo, -NR4 (CR4R)m-ari1O, -0(CR4R5)-heteroari1o,
- NR4 (CR4Rs),-heteroarilo, (CR4R5)m-heterociclilo
y NR4(CR4R5)m-heterOCiClilO, donde cada aiquilo,
aiquenilo, aiquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo es opcionalrnente sustituida por uno a cinco grupos independienternente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -NR4S02R6,
- SO2NR3R4, -C (0) R3, -C(0)03, -OC (0) R3, -NR4C (0)0R,

7

- NR4C (0) R3, (0) NR3R4, -NR3R4, -NR5C (0) NR3R4,
- NR5C(NCW)NR3R4, -OR3, arilo, heteroarilo,
arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo;

es seleccionado de hidrógeno, trifluorornetilo, y
C1 -C10 aiquilo, C2 -Co aiquenilo, C2 -C10 alquiriilo, C3-Cio
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, arilo,
arilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo,
heterociclilo, y heterociclilaiquilo, donde cada aiquilo, aiquenhlo, aiquinil, cicloaiquiio,
arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo es opcionalmente sustituida por uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, - NR’SO2R", -S02NR’R", -C(0)R’, -C(0)OR’, -OC(0)R’,
- NR’C (0) OR", -NR’C (0) R", -C (0)NR’R", -SR’,
S (0) R’ -SO2R’’’’ -NR’R" -NR’C (0)NR’ ’R’’’,
NR’C(NCN) NR" R, -OR’, arilo, heteroarilo,
arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo;

R’, R’’ y R’’’ independientemente son seleccionados de hidrógeno, alguilo inferior, aiquenilo inferior, arilo
y arilaiquilo;

8

R’’’’ es seleccionado de aiquilo inferior, aiquenilo
inferior, arilo y arilaiquilo; o

Dos cualesquiera de R’, R’’, R’’’ o R’’" pueclen ser tomados con el Ætonio al cual se unen para formar un carbociclo de 4 a 10 miembros, heteroarilo o anillo heterociclico, cads uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independienternente
seleccionados de halógeno, ciano, nitro,
trifluorometilo, difluorornetoxi, trifluorometoxi,
azido, arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo; o

y R4 pueden ser tomados con el Ætomo al cual se unen para formar un carbociclo de 4 a 10 miembros, heteroarilo o aiiil10 heterociclico, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres grupos
independientemente seleccionados de halógeno, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -N1’ SO2R’ ’ ’, -S02NR’ R", -C(0)R’,
- C(0)OR’, -OC(0)R’, -NR’C(0) OR", -NR’C(0)R",
(0) NRR", -S02R", -NR’ R", -NR’C (0) NR’"R..., -
NR’C(NCN)NR’R", -OR’, arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo; o

I

9

y Rs independientemente representan hidrOgeno o C1 -C6
aiquilo; 0

y R5 junto con el Ætomo al cual se unen para formar un caibociclo de 4 a 10 miembros, heteroarilo o anillo heterociclico, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro,
trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, -NR’SO2", -S02NR’R", -C(0)R", -C(0)OR,
- OC(0) R’, -NR’C (0)0R", -NR’C(0)R", (0)NR’R", -
S02R"’, -NR’R’, -NR’C(0)NR’R’, -NR’C(NCN)NR’P", -
arilo, heteroarilo, arila4quilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo;
es seleccionado de trifluorometilo, y

I
C1-C10 aiquilo, C3 -C10 cicloalquilo, arilo, arilaiquilo, heteroarilo, heteroarilalguilo, heterociclilo, heterociclilaiquilo, donde cada aiquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo es opcionalmente sustituida por uno
a cinco grupos independientemente seleccionados
de oxo, halôgeno, ciano, nitro,
trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, -NR’S02R" ’, -S02NR’R, -C(0)R’, -C(0)OR’,
- OC(0)R, -NR C(0)OR, -NR C(0)R, -C(0)NRR S02R’1", -NR’ R’, -NR’C(0)NP."R’’, -NR’C(NCN)NR’R",

10

- OR, arilo,
heteroarilaiqUilo,
heterociclilaiqUilo;

heteroarilo, arilaiquilo,
heterociclilo, y

es seleccioflado de hidrógeno, y
C1 -C10 aiquilo, C2-Cjo aiquenilo, C2-00 alquiriil, C3-Cl
cicloalquilo, C3-C3, cicloalquilalquilo, arilo,
arilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo es opcionalmente sustituida por uno a cinco grupos indeperidientemente seleccionados de oxo, halógerio, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorornetoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6,
- S02NR3R4, (0) R, -C (0) OR3, -OC (0) R3, -NR4C (0) OR6,
- . -NR4C(0)R3, -C(0)NR3R4, -S02R6, -NR3R4,
- NR-’C (0) NR3R4, -NRC (NCH) NR3R4, -OR3, arilo,
heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo, y heterociclilaiquilo;

W es seleccionado de heteroarilo, heterociclilo, -C(0)0R3,
- C(0)NR3R4, -C(0)NR4 OR3 0 -C (0)R40R3, -C (0) (C3-C10
cicloalquilo), -C(0) (C1 -C10 aiquilo), -C(0) (arilo), -
C(0) (heteroarilo) y -C(0) (heterociclilo), cada uno de
opcionalmente sustituido por 1-5 grupos
independientemente seleccionados de

- NR3R4, -OR3, -R2,

C1C.0 aiquilo, C2-00 alquenilo, y C2 -C10 aiquinil,
cada uno de los cuales es opcionalmente
sustituido pot 1 2 grupos independienternente seleccionados de - NR3R4
y -OR3;

R8 es seleccionado de hidrOgeno, -SCF3, -Cl, -Br, -F,
ciario, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR3, -C(0)R3, -C(0)0R3,
- NR4C (0) OR’, -OC (0) R3, -NR4SO2R6, -S02NR3R4, -NR4C (0) R,
- C(0)NR3R4, -NR5C (0) NR3R4, -NR3R4, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiqueniilo, C2 -C10 aiquinil, C3 -C10
cicicaiquilo, C3 -C10 cicloalquilalquilo, -S (0) j (C1 -
C6 aiquilo), -S(0)j(CR4R5)m-arilo, arilo,
arilaiquilo, heteroarilo, heteroarilaiquilo,
heterociclilo, heterociclilaiquilo, -0(CR4R--
arilo, -NRa (CR4R5) rilO, -O (CR4R5) m-heteroarilo,
NW (CR4R5)m-heteroarilo, -O(CR4R5)m-heterociclilo y -NR’(CR4R5)-heterocic1ilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, ciclosiquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo es opcionalmente sustituida per uric a cinco grupos independieritemente seleccionados de oxo, halóqeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6,

12

- SO2NR3R4, -C (0) R3, -C (0) ORB, -OC (0) r3, -NR4C (0) OR",
- NR4C(0)R3, -C(0)NR3R4, -NR3R4, -NR5C(0) NRR’,
- NR5C(CN)NR3R4, -OR’, arilo, heteroarilo,
arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo;

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

jeslo2.

DEScRXPCXCN D*ThLLDA DE Lh XNVENCXON

Los compuestos nuevos de la presente invención son aquellos descritos por la formula I anteriorrnente mencionada, y las sales y profrmacos farmacØuticarnente aceptables de la misma.

La presente invención proporciona compuestos de la
formula I en la cual R7 es Ci-Cio aiquilo, C3 -C7
ciclosiquilo, C3 -C7 cicloalguilaiquilo, C3 -C7
heterocicloalquilo o C3-C7 heterocicloalquilalquilo cada uno de los cuales puede ser opcionalrnente sustituido por 1 - 3 grupos independientemente seleccioriados de oxo, halOgeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -C(0)R3, -
- OC(0)R3, -S02R3, -NR4C (0) OR6,
- C (0) NR3R4, -NR3R4, -NR5C (0)NR3R4, -NR5C (1CN)NR3R4, -OR3,

13

arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo.

La presente invenciôn ademÆs proporciona compuestos de
la formula I caracterizada porque R8 es --OCF3, -Br o -Cl, R2 es hidrOgeno, y Rl es aiquilo inferior o halógerio.

La presente invención adems proporciona compuestos de
la fOrmula I caracterizada porque B9 es hidróqeno a halógeno, y R10 es hidrógerio.

La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la formula I caracterizada porque W Cs -C(0)0R3 o - C (0) NR40P3.

La presente IrivenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula IT:

R11

FN

TI

Caracterizada porque W, R1, B?, B?, B? y R’° estÆri coma se define anteriormente para la formula I.

14

La presente invención ademÆs proporciona compuestos de
la formula ii en la cual R? es alguilo, C3 -C7 cicloalguilo o C3-C, cicloalguilaiquilo, cada uno de los
cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1 - 3 grupos independientefliente seleccionados de oxo, halógeno, ciano,
nitro, trifluorometilo, ctifluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, -NR4S02R6, -S02NR3R4, -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)R3, -

S02R3, -NR4C (0) OR6, -NR4C(0)R3, -C(0)NR3 R4, -NR3R400 ,
- NR5C (0) NR3R4, -NR5C(NCN)NR3R4, -OR3, arilo, heteroarilo,
arilaiquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo,
heterociclilaiquilo.

La presente invencióri adems proporciona compuestos de
la formula ii caracterizada porgue R8 es -OCF3, -r o --Cl, y
R1 s aiquilo inferior o halógeno.

La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula II caracterizada porgue R9 es hidrOgeno o halogeno, y R10 es hidrógeno.

La presente invericiOn ademÆs proporciona compuestos de
la formula ii caracterizada porque W es -C(0)0R3 o - C(0)NR4OR3.

La presente inverición ademâs proporciona compuestos de
la formula III:

15

Rl
’Ix

e

Caracterizada porque R1, R2, R’, R8 RY estÆn como se define anteriormente para la formula I, y A es -OR3 o -NR4OR3, caracterizada porque R y R estÆn como se define anterioriuente para la formula i.

La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula III en la cual R’ es Cl-Ci aiquilo, C3-C-cicloalquilo o C3-C7 cic1calquila1qui1o, cada uno de los
cuales puede ser opcionalmente sustituido por 1 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, halOgeno, ciano,
. nitro, trifluorometilo, ditluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, -N94S02R6, -SO2NR3R4, -C (0) R3, -C (0) OR3, -OC (0) P?, -
S02R3, -NR4C(0)0R6, -NR4C(0)R3, --C(0)NR3R4, -NR3R4,
- NR5C(0)NR3R4, -NR5C(NCN)NRR4, -OR3, arilo, heteroarilo, arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo.

La preserzte thvenciOn adems proporciona compuestos de
la fOrmula III caracterizada porque R8 es -OCF3, -Br o -Cl, es hidrógeno, y R’ es aiquilo inferior o halOgeno..

16

La presente invenciôn ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula III caracterizada porque R9es hidrOgeno o halógeno.

La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la formula III caracterizada porque R3 es hidrogeno o aiquilo inferior cuando A es -OR3; y R es hidrOgeno cuando

A es -NR4OR3.

I
La presente invenciórL ademÆs proporciona compuestos de
la formula lila:

I

R

XXXi

caracterizada porque, R1, R2, R1, R8 y R9 estÆn como se define anteriormente para la fOrmula I, y A es -OR3 o -NR4OR3, caracterizada porque R3 y R4 estÆn corno se define anteriormente para la fOrmula I.

La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula lila en la cual R1 es C3 -Co aiquilo, C3-C1 cicloalquilo o C3-C7 cicloalquiloalquilo, cada uno de los cuales puede ser opciorialmente sustituido por 1 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano,

17

nitro, trifluorometilo, difluorometoxi-, trifluorometoxi, azido, -NR4SO26, -SO2NR3R40 -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)RI, - S02R3, -NRC (0)0R6, -NR4C (0) R, -C(0)NR3 R4 -NR3R4,
- NC (0) NWR4, -WC (NCN) NR3R4, -OR3, arilo, heteroarilo, arilalguilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilaiquilo.

La presente invención adems proporciona compuestos de
la formula lila caracterizada porque R8 es -OCF3, --Br o -Cl, es hidrógeno, y R1 es aiquilo inferior o halOgeno.

La presente invenCiOfl ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula lila caracterizada porque R9 es hiclrOgeno o halOgeno.

La presente invención ademÆs proporciona compuestos de
la fOrmula lila caracterizada porque R3 es hidrOgeno o aiquilo inferior cuando A es -OR3; y R4 es hidrógeno cuando

A es -NR4OR3.

La presente irwenciôn adems proporciona compuestos de
la fOrmula Ilib:

IIXb

18 LL

caracterizada porque R’, R’, R8 y R9 estÆn como se define anteriormente para la formula i, y A es -OR3 o -NR4OR3, caracterizada porque R3 y R4 estÆn come se define anteriormerzte pars la fOrmula I.

La presente invención ademâs proporciona compuestos de
la fOrmula Ilib en la cual R es C1-Cio aiquilo, C3 -C7
cicloalquilo o C3 -C7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido per 1 - 3 grupos
inclependientemente seleccionados de oxo, halOgerio, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, -NR4S02R6, -S02NR3R4, (0) R3, -C (0) ORB, -OC (0) R3, -
S02R3, -NR (0) 0R6, -WR4C (0) -C(0)NR3R4, -NR3R4,
- NR5C(0)NR3R4, -NR5C(NCN)NR3R4, -OR3, arilo, heteroarilo,
arilaiquilo, heteroarilaiquilo, heterociclilo,
heterociclilaiquilo.

S La presente invenciOn ademÆs proporciona compuestos de la formula Ilib caracterizada porque R8 es -OCF3, -Br o -Cl,
y R’ es aiquilo inferior o halógeno.

La presente invenciOn adexnÆs proporciona compuestos de
la fOrmula Ilib caracterizada porque R9 es fluoro o cloro.

La presente invención adernÆs proporciona compuestos de
la formula IlIb caracterizada porque R3 es hidrógeno o

19

aiquilo inferior cuando A es -OR’: y R4 es hidrógeno cuando

A es -NR40R3.

Excepto quo se defina expresamente lo contrario, la siguiente definición de tØrminos so utiliza en la presente memoria descriptiva.

Por -Cl-C,() aiquilo", "alquilo" y "aiquilo inferior" en
la presente invención se entiende grupos aiquilo do cadena ramificada o lisa que tienen 1-10 Ætomos de carbono, como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, rieopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Los radicales aiquilo preferidos son
C6 aiquilo. Radicales alquilo particularmente preferidos
son C3 aiquilo.

Por "C2 -CIO "aiquenilo inferior ’I "aiquenilo" se entiende radicales de hidrocarburo lisos o ramificados que tiene de 2 a 10 Ætomos de carbono y al
menos un enlace doble e incluye etenilo, propenilo, 1-but-
3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex--5-enilo y similares. Se
prefiere aiquenilo inferior que tiene de 3-5 Ætomos do

carbono.

Por "C2 -C10 aiquinil", "aiquinil inferior" y "aiquinil"
so entiende radicales de hidrocarburo ramificados o lisos quo tienen de 2 a 10 4tomos de carbono y al menos un enlace

20

triple e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-il y similares. Se prefiere aiquinil que tierie de 3-5

Ætomos de carbono.

Pot el tØrmino "halógeno" en la presente invención se entiende fliior, bromo, cloro, y yodo.

Pot warilo se entiende un grupo carbociclico
aromÆtico que tiene un anillo ünico (pot ejemplo, fenilo),
anillos multiples (pot ejemplo, bifenilo), o anillos multiples condensados en los cuales al menos uno es aromÆtico, (pot ejemplo, 1,2,3, 4-tetrahidronaftilo,
naftilo), que es opcionalmente mono-, di-, o trisustitido
con, pot ejemplo, halógeno, aiquilo inferior, alcoxi
inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, y hidroxL.

Pot "heteroarilo" se entiende uno o mâs sistemas de anillos aromÆticos de 5-, 6-, 6 7-miernbros que incluyen sistemas do snubs fusionados (al menos uno de los cuales es aroxnÆtico) de 5-10 Ætomos que contienen al menos uno o bests cuatro heteroÆtomos seleccionados de nitrógeno,
oxigeno, o azufre. Ejemplos do grupos heteroaribos son
piridinilo, imidazolibo, pirimidinibo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolibo, tiazolilo, oxazolibo, isotiazolibo, pirrolilo, guinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolibo, benzofuranilo, cinnolinibo, indazolibo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo,

21

pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiacliazolilo, furazanilo, benzofurazanilo,
benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazoiilo,
quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo Las porciones espiro tarnbiØn se encuentran
dentro del alcance de la presente definición. Los grupos
heteroarilos son opcionalmente mono-, di-, o trisustituidos por, por ejemplo, halógeno, aiquilo inferior, alcoxi
inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, y hidroxi.

I
Como se utiliza en la presente, el tØrmino "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "C3-C10 cicloalquilo" se retiere a los radicales carbociclicos
saturados que tienen tres a diez Atomos de carbono. El cicloalquilo puede ser un sistema moriociclico, o un sistema policiclico fusiortado, y puede fusionarse con un snub
aromÆtico. Ejemplos de dichos radicales incluyen, ciclopropilo, cicbobutilo, ciclopentibo y ciclohexibo. Los

0 grupos cicloalquilo en is presente no estÆn sustituidos,

como se especifica, sustituidos en uno o ms posiciones con
varios grupos, Por ejemplo, dichos grupos cicloalquilo
pueden ser opcionalmente sustituidos por, por ejemplo, C1 -C6
aiquilo, CI-C6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro,
amino, mono (CI-C6) aiquiboamino, di (C1-C6)alquiloamino, C2-C6alquenilo, C2-C6alquinibo, C1 -C6 haloalquilo, C -C6 haloalcoxi, amino (Cl-C6)alquilo, mono(C1-C6)alquiloamino(Ci-C)a1quilo o di(Cl-C6)alquiloamino(C1-C6)alquilo.

22

Por ’heterociclo" o "heterociclilo" se entiende uno 0
mÆs sistemas de anillos carbocIclicos de 5-, 6-, 6 7-miembros que incluye sistemas de ariillos fusionados de 4-10 Ætoznos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroÆtomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno, a azufre, y el anillo del grupo no contiene dos 0 adyacerites a Ætomos S. Un sistema fusionado puede ser un grupo aromÆtico. Heterociclos preferidos incluyen, pero sin limitarse,
pirrolidinhlo, tetrahidrofuranilo, dthidrofuranilo,
tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo,
tetrahidrotiopiranij.o, piperidirio, morfolino, tiomorfolino, tioxarzilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oetani1o, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H--piranilo, dioxanilo, 1,3-

00

pirazolinilo, thtianilo, ditiolanilo,
dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo,
pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicicol3.1.01hexanilo, 3-azabiciclo[4..1..0)heptariilo, azabiciclo[2.2.2lheXaflilO, 3H-indolil y quinolizinilo. Las porciones espiro tambiØn estÆn incluidas dentro del alcance de la presente definición. Los mencionados grupos, coma derivan de los grupos mencionados anteriormente, pueden estar unidos a C a unidos a N cuando dichas uniones son posibles. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-i]. (unido a N) a pirrol-3--il (unido a C). AdemÆ, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-

23

ii (unido a N) o imidazol-3-il (unido a C). Un ejemplo de
un grupo heterociclico caracterizado porque Atomos de
carbono de dos anillos sustituidos por porciones oxo (=0)
es 1.1-dioxo-tiomorfoliriilo. Los grupos heterociclo en la
presente no esta sustituidos, o segn se especifica, son
sustituidos en una o mÆs posiciones adecuadas por varios
grupos. ?or ejemplo, cada grupo heterociclo puede ser
opcionalmente sustituido par, par ejemplo, C1 -C6 aiquilo,
C1 -C6 alcoxi, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino,
Omono(C1-C6)alquilamino, di(C1-C)alquilamino, C2-C6alquenilo,
C2-C6alquinilo, C1 -C6 haloalguilo, C1 -C6 haloalcoxi,
amino (C1-C6)alquilo, mono (CI -C6) alquiloamino(C1-C6)alquilo o
di (C1 -C6) aiquiloamino (C1 -C6) aiquilo.

El tØrmino "arilaiquilo" significa una porción de
aiquilo (como se define anteriormetne) sustituida con una a

%

mas porciones de arilo (tambiØn definido anteriormente). Radicaires arialquilo particularmente preteridos son aril-C13-alqui1os. Los ejemplos incluyen benzil, feniloetilo, y similares.

El tØrmino "heteroarilalguilo" significa un porción aiquilo (coma se define anteriormente) substituida par una porciôn heteroarilo (tambiØri como se define anteriormente). Los radicales heteroarilalguilo aun mÆs preferidos son heteroaril-CI3-alquilo de 5- 6 miembros. Los ejemplos incluyen, oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

24

El tØrinino "heterociclilaiquilo" significa una porción aiquilo (coma se define anteriormente) sustituida par una porción heterociclilo (tambiØn definida anteriormente). Los radicales heterociclilaiquilo aun ms preferidos son heterociclil-CI-3-alqulo de 5 6 miembros. Los ejemplos
incluyen tetrahidropiranilmetilO.

El tØrinino "cicloalquiloalquilo" significa una porciôri
aiquilo (como se define anteriormente) sustituida par una
porción cicloalquilo (tarnbiØn definida anteriormente).

I Los radicales heterocicllo aun mÆs prefer.dos son
cicloalquilo-C13-alquilo de 5 6 6 miembros. Los ejemplos
incluyeri ciclopropilmetilo

El tØrmino "Me" significa metilo, "Et" significa
etilo, "Bu" significa butil y "Ac" significa acetilo.

La frase "sales farmacØuticamente aceptables", es
utilizada en is presente, a menos qua se indique lo contrario, incluye sales de grupos Æcidos y b&sicos qua pueden estar presentes en los compuestos de la presente inverición. Los compuestos de la presente invención qua son bÆsicos par naturaleza son capaces cia formar una amplia variedad de sales con varios Æcidos orgÆnicos e inorgÆnicos. Los Æcidos que pueden ser utilizados para preparar sales farrnacØuticamerite aceptables de dichos compuestos bÆsicos de la presente invenciOn son aquellos que formari sales de adición no tôxicas, es decir, sales qua

25

contienen aniones farmacØuticamente aceptables, como acetato, benzenestalfonato, benzoto, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromo, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dIhidrocloruro, edisliato, estolato, esilato, etilosuccinato, fumarato, g.luceptato gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromo, hidrocloruro, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, ma].ato, mielato, mesilato, metilosulfato, mucato,

napsilato,

nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato),
palimitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato,
succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato,
trietiodode, y sales de valerato. Ya que un compuesto
simple de la presente invencióri puede incluir mas de una
porción Æcida o bÆsica, los compuestos de la presente
% invención tambi& pueden incluir mono, di a tn-sales en un compuesto inico.

En el caso de la porciôn Acida en un compuesto de Ia
presente invención, una sal puede formarse inediante
tratamiento de un compuesto de la presente invención, con
un compuesto bÆsico, particularmente una base inorgÆnica.
Las sales inorgÆnicas prefenidas son aquellas formadas con metales de tierra alcalinos como el litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de base orgÆnica preferidas incluyen por ejemplo, amonio, dibenzilamonio, benzilamonio, 2-hidroxietiloamonio, bis (2-hidroxietilo) amonio,

26

feniloetilobenzilamina, dibenzil-etilenediamixia, y sales similares. Otras sales de porciones Æcidas pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaina, quinina, y N-xnetiloglusoamina, mÆs sales formadas con amino Æcidos
bÆsicos como glicina, ornitina, histidina, feniloglicina,
lisina y arginina Una sal especialmente preferida es una
sal de sodio o de potasio de tin compuesto de la presente
invención.

S
ICon respecto a las porciones bªsicas, una sal es formada mediante tratamiento de tin compuesto de la presente
invención con un compuesto Acido, particularmente un Æcido inorgÆnico. Las sales inorgÆnicas preferidas de este tipo
incluyen, per ejemplo, sales de hidrocloruro, cie hidrobrorno, de hidroyoduro, de azufre o fosfóricas, a sales
similares. Las sales orgÆnicas preferidas de este tipo, pueden incluir, per ejemplo, sales formadas con Æcido fôrmico, acØtico, succinico, citrico, lÆctico, maleico, fumÆrico, palmitico, cólico, pamoico, mUcico, D-glutmico, D-camfórico, glutÆrico, glicólico, ftÆlico, tartÆrico, laurico, esteÆrico, saliciclico, metanesulfónico, benzenesulfónico, paratoluenesulfónico, sórbico, pirico, benzoico, cinriÆmico y Æcidos orgÆnicos similares. Una sal especialmente preferida de esta clase es un hidrocloruro o sal de sulfate de un compuesto de la presente invenciôn.

En Jos compuestos de la presente invención, donde se utilizan tØrrninos come (CR4R5)m a (CR4R5), y R5 pueden

27

variar con cada iteración de m o t sobre 1. Por ejemplo, doride rn o t es 2, los tØrminos (CR4R5)m o (CR4R5) t pueden
igual -CH2CR2- o -CH (CH3)C(CH2C!-13) (CI42CFI2CH3)- o cualquier
rnnuero de porciones similares que se encuentran dentro del
alcarice de las definiciones de R4 y R5.

Cierto5 compuestos de la presente invención pueden ser
centros asimØtricos y por lo tanto existe en diferentes
formas enantiomØricas. Se considera que todos los isómeros
. y estereoisÆmeros ópticos de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, estÆn dentro del
alcance de la presente invención. Con respecto a los
compuestos de la presents invención, la invención incluye
el uso de un racemato, una o mÆs formas enantiomØricas, una
0 mÆs formas diastereomØricas, o mezcla de las mismas. Los
compuestos de la presents invención pueden existir ademÆs como tautómeros. La presente invención se relaciona con el uso de todos los tautómeros y rnezclas de los mismos.

La presente invención tambiØn incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idØnticos a los mencionados en la presente invención, excepto por el hecho
de que uno o mâs Ætomos son reemplazados por un Ætomo que
tiene una masa atómica 0 Ufl nimero de masa diferente de una
masa atómica o un nümero de masa usualniente encontrado sri
la naturaleza. Ejemplos de isOtopos que pueden ser
incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógerio, carbono, nitrógeno, oxigeno,

29

fósforo, azufre, fliior y cloruro, como por ejemplo 2H, 3H,

13 14 15 18,-s 17,- 31 32 35 is C, C, N, i, i’,,
respectivamente.. Los compuestos de la presente invención, profÆrmacos de los mismos, y sales farmacØuticamente
aceptables de dichos compuestos o do dichos profrmacos que
contiene los isotopes anteriorinente inencionados y/ u otros
isOtopes do otros Ætomos, estÆn dentro del alcance de la
presente invenciôn. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente do la presente invenciOn, per ejemplo Iaquellos en los cuales so incorporan isótopos radioactivos
como 3H y 14C, son eficaces en ensayos de distribuciOn de
droga y/ o tejido do substrate. IsOtopos triturados, es
decir, 3H y carbono-14, es decir, "C, son particularmente
preferidos para su fªcil preparaciOn y detectabilidad.
AdemÆs, la sustitución con isótopos mas pesados como el
deuterio, es decir, 2M, puede proporcionar ciertas ventajas terapØuticas que dan come z-esultado mayor estabilidad ImetabOlica, por ejemplo vida media in vivo incrementada o necesidad do dosis reducida, y por lo tanto, pueden ser
preferida en algunas circunstancias. El compuesto
etiquetado isotOpicamente do la presente invenciOn y los profÆrmacos del mismo pueden generalmente ser preparados
realizando procedimientos revelados en los Esquemas y/ o en
los Ejemplos y Preparaciones que se encuentran a continuaciOn, mediante sustitución do un reactive disponible rÆpidamente etiquetado isotópicamente para un reactive etiquetado no isotópicamente.

29

La presente invención ademÆs comprende composiciones farmacØuticas que contienen tin compuesto do las formulas I-Ilib y mØtodos para tratar enfermedades proliferativas, o crecimiento celular anormal, administrando profÆrmacos do compuestos do la presente irivenciOn. Los compuestos de la presente invenciOn quo tienen grupos libres amino, amido, hidroxi a carboxulico pueden set convertidos en profÆrmacos. Los profÆrmacos incluyen compuestos caracterizados porque el residua amino Æcido, a la cadena de polipØptido de dos o mas (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residua amino Acido es unido en forma covalente a travØs do una union de amida a ester a tin amino libre, hidroxi a grupo do Æcido carboxilico de compuestos do la presente invenciOn. Los residuos de amino Æcidos incluyen, pero sin limitarse, Jos Æcidos quo suceden naturalmente com&imente designados par Jos tres sirnbolos do letras y ademÆs incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, isodemosina, 3-metilohistidina, norvalina, beta-alanina, cido gamma-aminobutirico, cirtullina, homocisteina, homoserina, ornitina y metionina sulfona. TambiØn se incluyen en la presente irivención clases adicionales do profÆrmacos. Par ejemplo, grupos carboxila libre pueden set derivados coma amidas a aiquilo Østeres. Grupos hidroxi libre pueden ser derivados utilizando grupos incluyendo pero sin limitar, hemisuccinatos, Østeres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetilooxicarbonilos, coma se delineO en Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19,
115. Los profÆrmacos do carbarnato do grupos hidroxi y

30

amino taznbiØn se incluyen, segün son profÆrmacos de carbonato, Østeres de sulfonato y Østeres de sulfonato de grupos hidroxi. TambiØn se incluye derivación de grupos hidroxi como Østeres(aciloxi)metilico y (aciloxi)etIlico caracterizados porgue el grupo acilo pueden ser un ester aiquilo, opcionalmente sustituido por grupos que incluye,
pero sin ljmitar, Øter, amina y Æcido carboxilico, o donde
el grupo acilo es un ester aminoÆcido como se de5cribi6 anteriormente. ProfÆrmacos de este tipo se describen en J.
Med. Chem. 1996, 39, 10.. Las aminas libres tambiØn pueden
ser derivadas como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Tocias estar porciones de profàrmacos pueden incorporar grupos incluyendo, pero sin lituitar, funcionaliciades de Øter, amina, y Æcido carboxilico..

Se entiende que cuando dos o mÆs radicales son utilizados en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical noriibrado es considerado terminal y el ültimo radical nornbrado es considerado estar unido a la estructura en cuestión. De esta manera, por ejemplo, el radical arilaiquilo es unido a la estructura en cuestión mediante un grupo alguilo.

La presente invención tambiØn se relaciona con una composición farmacØutica para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamifero que comprende una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o profÆrmaco o hidrato

31

farmacØuticamente efectivos, y un portador farmacØuticamente aceptable. En una incorporación, dicha composición farmacØutica se utiliza para el tratamiento del
cancer coma cancer de cerebra, de pulmôn, de cØlula
escamosa, de vejiga, de estómago, de pancreas, de mamas, de
cabeza, de cuello, renal, de rifión, de ovaria, de próstata,
colorectal, de esófago, de testiculo, ginecológico o de
tiroides. En otra incorporación, dicha composición

40 farmacØutica se utiliza para el tratamiento de enfermedades

hiperproliferativas no cancerigenas como hiperplasia
benigna de la piel (par ejemplo, psoriasis), restenosis, o
próstata (por ejemplo, hipertrofia prostÆtica beniçjna
(PH)).

La presente invención ademÆs se relaciona con una
composición para el tratamiento do pancreatitis a enfermedades renales (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida par diabetes) a el tratamiento del dolor en un mamifero quo comprende una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, a una sal, profÆrrnaco o hidrato farinacØuticamente aceptables y un portador farmacØuticamente aceptable.

La presente invención ademÆs se relaciona con una composición farmacØutica para la aplicaeión en un mamifero quo coxnprende una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, a una sal, profÆrmaco a

hidrato farmacØutcamente aceptables y un portador farmacØuticarnente aceptable.

La presente invenciOn ademas se relaciona con una composición para el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogenesis 0 angiogenesis en un mamifero gue comprende una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profàrmaco o hidrato farmacØuticamerite aceptables y un portador farmacØuticamente aceptable. En una incorporación, dicha composición farmacØutica se utiliza pare el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado par angiogenesis de tumor, enfermedades inflamatorias crÆnicas como artritis reumatoide, ateroscierosis, enfermedad inflamatoria del intestino grueso, enfermedades de piel, coma psoriasis, eczema, y scleroderrna, diabetes, retinopatia diabØtica, retinopatia de prematurita, degeneración muscular relacionada con el envejecimiento, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cancer de ovario, de mama, de pulmón, de pancreas, de prostate, de colon, y de epidermis.

La presente invenciOn tainbiØn se relaciona con un mØtodo para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamifero que comprende administrar a dicho mamifero una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, a una sal a profÆrmaco a hidrato farmacØuticamente efectivos, y un

33

portador farmacØuticainente aceptable. En una incorporaciôn, dicha composición farmacØutica se utiliza para el tratamiento del cancer como cancer de cerebro, de pulmón, de cØlula escaxnosa, de vejiga, de estómago, de pancreas, de mamas, de cabeza, de cuello, renal, de rthón, de ovario, de próstata, colorectal, de esOfago, de testiculo, ginecologico o de tiroides. En otra incorporación, dicha composición farmacØutica se utiliza para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas no cancerigenas como hiperplasia benigna de la piel (pot ejemplo, psoriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostÆtica berzigna (BPH)).

La presente invención tambiØn se
mØtodo para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativ’a en un mamifero que comprende adxninistrar a dicho xnamifero una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o profÆrmaco o hidrato farmacØuticamente aceptables, en cornbinación con un agente anti- tumor seleccionado del grupo formado pot inhibidores mitôticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos intercainbiables, inhibidores de factor de crecimienito, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enziinas, inhibidores topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti hormonas, inhibidores angiogenesis y anti-andrógenos.

34

La presente invención tambiØn se relaciona con un mØtodo para el tratamiento de pancreatitis o eriferruedad renal en un mamifero que comprende una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, un profrmaco o un hidrato farmacØuticamente aceptables del mismo.

La presente invención taxnbiØn se relaciona con un mØtodo para la prevención de implantación de blastocito en
un mamifero que comprende la adininistraciôn de una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente
invenciôn, o una sal, un profÆrmaco o un hidrato farmacØuticamente aceptables del mismo.

La presente invención tambiØn se relaciona con un

10 mØtodo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con
vasculogenesis o angiogenesis en un mamifero que comprende
la administración de una cantidad terapØuticamente efectiva
de un compuesto de la presente invenciôn, o una sal, un
profÆrrnaco 0 Ufl hidrato farmacØuticamente aceptables del
mismo. En una incorporación, dicho mØtodo se utiliza para
el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por angiogenesis de tumor, enfermedades inflamatorias crOnica como artritis reumatoide, ateroscierosis, enfermedad inflamatoria del intestino delgado, enfermedades de la piel como psoriasis, eczema, y escleroderrna, diabetes, retinopatia diabØtica,

35

39

de prematurita, degeneración muscular relacionada con el envejecimiento, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cancer de ovario, de mamas, de pulmón, de pancreas, de próstata, de colon, de piel.

Los pacientes que puederi ser tratados con compuestos
de la presente invención, sales, profàrmacos y hidratos farmacØuticamente aceptables de ciichos compuestos, de acuerdo con los xnØtodos de la presente invención, incluyen por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis, restenosis, ateroscierosis, BPH, cancer de pulmón, cancer de huesos, CMML, cancer de pancreas, de piel, de cabeza y cuello, melanoma cutÆneo a intraocular, melanoma, cancer uterine, de ovario, de la region anal, de estOmago, de colon, de mamas, de testIculo, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de trornpas de Falopia, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello del ütero, carcinoma vaginal a carcinoma de vulva), mal de Hodgkin, cancer de esOfago, cancer de intestino delgado, cancer de sistema endocrino (por ejemplo, cancer de tiroicles, paratiroides a glÆndulas adrenales), sarcomas de tejidos suaves, cancer de uretra, de pene, de próstata, a leucemia crOnica a aguada, tumores sOlidos de nthez, linfomas linfociticos, cancer de vejiga, cancer de rifiOn, a ureter (par ejemplo, carcinoma celular renal, carcinoma de pelvis renal) a neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario CNS, tumores en columna vertebral, glioma de talla cerebral a adenoma pituitaria)

:36

La presente irivención ademÆs se relaciona con una cornposiciOn farmacØutica para irthibir el crecimiento celular anormal en un mamifero que comprende una cantidad del compuesto de la presente ixwención, o una sal, solvato o profÆrmaco farmacØuticamente aceptables, en cornbiriación con una cantidad de quimioterapia de radiación, caracterizada porque las cantidades del compuesto, sal, solvato o profÆrxnaco y de la quimioterapia son juntas efectivas en la inhibición del crecimiento celular anormal. Muchos quimioterapeitiCoS son actualmente conocidos en la materia. En una incorporación, el quimioterapØutico es seleccionado del grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos intercambiables, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomeraza, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogenesis, y anti-andrógenos

La presente invención ademÆ5 Se relaciona con un mØtodo para inhibir el crecimiento celular anormal en un niamifero o para tratar una erifermedad hiperproliferativa cuyo mØtodo coniprende administrar a dicho mamifero una cantidad del compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o profÆrmaco farinacØuticaniente aceptables, en cornbinaciOn con una terapia de radiaciôn, caracterizada

37

porque las cantidades del compuesto, sal, solvato a profÆrmaco estÆn en cornbinaciªn con la terapia de radiación efectiva en la inhibiciOn del crecimiento celular anormal a en el tratamiento de la enfermedad proliferativa en el mamifero. Las tØcnicas para adininistrar terapia de radiación son conocidas en 1 materia, y estas tØcnicas puederi ser utilizadas en la terapia de combinación coma se rnenciona anteriormente. La administración del compuesto de la invencióri en la terapia de combinaciÆn puede ser determinada como se describe en la presente.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las cØlulas anormales sean mas sensibles al tratamiento con radiación para matar y/ a inhibir ci crecimiento de dichas cØlulas. De tal manera, esta invención ademÆs se relaciona con un mØtodo para sensibiliar las cØlulas anormales en un mamifero para el tratamiento can radiaciôn que comprende administrar a un mamifero una cantidad del compuesto de la presente invención a una sal, a solvato o profÆrmaco del mismo farmacØuticamente aceptable cuya cantidad es efectiva sensibilizando cØlulas anormales para ci tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, a solvato en este mØtodo puede ser determinada de acuerdo con ci medlo para determinar cantidades efectivas de dichos compuestos descritos en la presente.

38

La presente invención ademÆs se relaciona con un mØtodo para una composición farmacØutica de irihibición del crecimiento celular anormal en un mamifero que comprende una caritidad de un compuesto de la presente invención, o una sal a solvato a profÆrmaco del mismo farmacØuticamente aceptable, o un derivado etiquetado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una a mas sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogenesis, inhibidores de transducciôn de sefial, y agentes antiproliferativos.

Los agentes anti-angiogenesis, como inhibidores MMP-2
(matriz-metalloprotienasa 2), inhibidores MME -9 (niatriz-
xnetalloprotienasa 9), e inhibidores COX-II (ciclooxigenoasa II), pueden ser utilizados en conjunción con un compuesto de la presente invención y composiciones farrnacØuticas descriptas en la presente. Ejemplos de inhibidores eficaces COX-11 incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, y rof!ecoxib. Ejeniplos de inhibidores de metalloprotienasa eficaces se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre, 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de niarzo, 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 (publicada el 26 de febrero, 1998), WO 98/03516
(publicada el 29 de enero, 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto, 1998), WO 98/34915 (publica el 13 de agosto, 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto, 1998), WO 98/30566 publicada el 16 de julio, 1998), publicación de

39

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 (publicada el 31 de mayo, 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre, 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre, 1999), WO 99/29667 (publicada el 17d de junio, 1999), Solicitud Internacional por PCT No. PCT/1B98/01113 (presentada el 21 de julio, 1998), Solicitud de Patente Europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo, 1999), Solicitud de Patente de Gran Bretaæa No 9912961.1 (presentada el 3 de junio, 1999), Solicitud Provisional de Estacios Unidos No. 60/148,464 (presentada el
12 de a.gosto, 1999), Patente de Estados Unidos 5,863,949
(emitida el 26 de enero, 1999), Patente de Estaclos Unidos
5,861,510 (emitida el 19 de enero, 1999), y Publicación de
Patente Europea 780,386 (publicada el 25 de junio, 1997),
las cuales se incorporan en la presente por referencia en

40 su totalidad. Irthibidores preferidos HMP-2 y MMP-9 son
aquellos que tienen poca activada inhibidora MMP-1 o que ni
siquiera poseen clicha activada. MÆs preferentemente se
encuentran aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/ o
MMP-9 en relación con las otras metalloproteinasas de
matriz (por ejemplo, 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 especificos de inhibidores M4P eficaces en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, y RS 13-0830.

40

Los tØrminos "crecimiento celular anormal" y "enfermedad hiperproliferativa" se utilizan de manera intercambiable en la presente solicitud.

"Crecimiento celular anormal", como se utiliza en la presente, a se iridique lo contrario, se ref iere al crecimiento celular que es independiente de los reguladores normales (por ejemplo, pØrdida de
inhibiciôn al contacto) Esto incluye, por ejemplo, crecimiento anormal de (1) cØlulas tumorosa (tumores)que proliferan mediante expresión de tirosin quinasa mutada o sobre expresión de una tirosin quinasa receptora; (2) cØlulas malignas y bertignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales se produce la sobre activación de tirosin quinasa; (3) cualquier tumor que prolifere por tirosin quinasa; (4) cualquier tumor que prolifere por sobre activaciôn de serinl tirosin quinasa y (5) cØlulas benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales se produce la sobre activación de serif/ tirosin quinasa.

El tØrmino ’tratar", como se utiliza en la presente, a menos que se indique 10 contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de la enfermedad o evitar cjicha enfermedad o mal para la cual se aplica este tØrmino, o uno 0 mÆs sintomas de dicha enfermedad o mal. El tØrmino "tratamiento", como se utiliza en la presente, a menos que

41

se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como ya se ha definido dicho tØrmino "tratar".

LOS compuestos representativos de la presente invención, que Se encuentran abarcados en la presente invención, incluyen pero sin limitar, los compuestos de los ejemplos y SUS sales Æcidas farrnacØuticamente aceptables y sales de adición de base o profÆrmacos de los mismos.

Los ejemplos presentados mÆs adelantes pretenden Uustrar incorpoaciones particulares de la invención y de ninguna manera intentan limitar el alcance de la memoria descriptiva o de sus reivindicaciones.

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

11

El]

aquia 1

CO2H CO2H CO2H
F

am

ç F

02N F 02N F
F1 NH2
2 - 3
CO2Me

02N
NH2

4

0 110

,P7-

NH2 R
6

110 0
H R1

N H I N

10

A 0

02N
NH2 R

A°

N. 2
7

H Rl

HNY’F Re

H
NO

11

F 7R8

43

CO2Me

02N F
NH2

4

MeQ.9
H
M

1/

8 HN FF2 R
R7 --N

9

Eequea la

MeO. P MeO....9

HN
NH2

21

MeO,°

HN"/

B

HO

H hidrOxil H NR ambla N Rl
HN..NF "R
1 - HN’ ’F 121- _R11

R7’N R7N
10
29

MY

E5qua 2

CO Me H R1
F

02N F

_

O

_

2N F e

am

NH2 N:

I

H2 R2

a 12

H Rl
IN

H2NF /R

NH2 R2

13

0

N4F2R8

R’

H

ob

14

HO 0
H R1
IN

NF)R8
Ri/N

2

10

H
0N.0

H Rl
IN

IN IF Re
R2

11

45

aqu..a 3

H
RlF

Re

V0

R2

16
16

HR1 _

op

F Re

H H
- , N0 0
[H R1 O’fH Rl

F Ito /LYLF2R8 R2 LN Re,,’NJ1
17 18

46

19

R

Eaqu.ma 4

O N

f H Rl HO\

R7N.c2RB H RI
R

2

22

MHN

ED

R8

HS

/4
H

H2N 23

/P4
H R1

24

47

0.,

cl,
HN’1’F

Yl:.-=N R2
R7 9

Esqu.ma 3

HO
R1

HN’fF’??ARO

Y--=N R2
R1 30

R OH
I H P1

1/! H N F-

R2

RO
Y--

R7 32

R7 31

R 0

HNFfrR6
/NR
R7 33

Los mØtodos sintØticos generales que pueden ser rnencionados para la preparacióri de algurios cornpuestos de la presente invención se proporciorian en la solicitud PCT nümero WO 00/42022 (publicada el 20 de julio, 2000). La mencionada solicitud de patente se incorpora en la presente por referencia en su totalidacL.

Los ejemplos presentados mÆs adelante pretenden ilustrar incorporaciones particulares de la invención y no pretenden de ninguna rnariera limitar el alcance de la memoria descriptiva o de las reivindicaciones.
En los Esquemas 1-4 se xnuestra una ilustraciÆn de la preparaciOn de compuestos de la presente invención.

48

El Esquema 1 ilustra la sintesis do los compuestos de
la presente irivenciôn. En el paso 1 el àcido es nitrado utilizando condiciones generales preferentemente
despidiendo Acido nitrico en H2$04.. En el paso 2, la
ariilina es preparada mediante desplazamierito de fluoruro con NFi40H a temperatura ambiente en aqua seguido do acidificación con Æcido mineral concentrado a F cercano a
0. En el paso 3, el ester es preparado mediante mØtodos
generales incluyendo pero sin limitar ci mØtodo Fisher Esterification (MeOH, J-12SO4), y reacción con TMSCHN2 en
solventes orgÆnicos adecuados como FMe/MeOH o TF/MeOFI. En
ci paso 4, el deny-ado de dianilina es preparado mediante
calentamiento(60 a 200 °C) del ester con un exceso do anilina apropiado o solvente inorgÆnico como xilenos. Por
ejemplo, cuando el mØtodo preferido R1 = Me y R2 = 1-1 es
mezclado ci ester con 10 anilinas equivalentes en zilerios al reflujo hasta que se completa la reacción.. En el paso 5, el nitro areno es reducido para producir la diamina mediante condiciones de reducciOn normales, incluyendo, pero sin limitar, H2, y Pd/C o Pd(OH)2/C o Raney Nickel en
solvente orgÆnico o similares como EtOH o TF, Fe en AcOH,
Zn en AcOH o Zn, NH4C1 (aq) en MeOH. En el paso 6, la
diamina es ci.clada mediante calentainiento con Æcido fórmico o acetato de formamidina un solvente apropiado como EtOH. Alternativamente, cuando R" o R2 no iguala a halo, nitro areno puede ser concrertido directamente en benzimidazol en
el paso 7 mediante calentamiento en Æcido fórmico con
Pd(OH)2/C u otra fuente de paladio como Pd/Ca. En el paso

49

8, un haluro puede ser incorporado mediante mØtodos generales, incluyendo pero sin limitar, NBS o NCS y pTsOH
en cosolventes orgÆnicos como TF y MeOH. En el paso 9,
benzimidazol es aiquilado para proporcionar una mezcla igual de Ni y N3 productos que son separables mediante tØcnicas generales, incluyendo, por ejemplo, cromatografia
y trituraciôn. La alquilación se realiza mediante el uso de
un agente de alquilaciôn como aiquilo haluro y base como Nafl, o K2CO3 en un solvente orgÆnico como DMF o TF a temperaturas que oscilan entre 0 y 80 R puede ser adems modificado mediante varios mØtodos sintØticos conocidos en la materia, como se ejemplifica mÆs adelante.
En el paso 10, el ester es hidrolizado mediante mØtodos de
saponificación generales. El Æcido es entorices convertido en hidroxamato deseado en el paso 11 mediante procedimientos generales incluyendo pero sin limitar EDCI, HOBt o P1BOP y la hidroxilamina apropiada en solventes orgÆnicos adecuados como DMF, TF o metiloeri cloruro.

El Esquema 2 ilustra un ejemplo en el cual el sustituyente R8 estÆ en anilina antes del procedimiento de union con nitro ester.. La descripciOn de la reacción es exactamente como aquella para el Esquema 1 excepto que no se necesita incorporar R8 ya que estÆ presente en la anilina desde el comienzo.

En el Esquema 3, se ilustra la preparaciOn de derivados N3 aiquilo amino benzimidazol. En el paso 1, el

$0

aiqueno terminal de hidroxamato de N3 aiquilado benzimidazol es hidrolizado utilizando un oxidante adecuado coma 0$04 en un solvente adecuado 0 I(Mn04 0 12, AgOAc, AcOH, agua. El diol es entonces oxidado en el Paso 2 par Na14 or Pb(OAc)4 en una mezcla bifÆsica aciecuada para proporcionar el aldehido. Alternativamente (Paso 3), el aiqueno puede ser directamente convertido en aldehido mediante mØtodos comunes incluyendo Pero sin limitar
ozono/Me2$, Na104/0s04 a KMn04. En el Paso 4, la amina es
preparada mediante aminación reduccionista utilizando mØtodos comunes coma Na. (CN)Bh3, Na(OAc)3BH, NMe4BH(OAc)3 con o sin AcOU en un solvente adecuado como cloruro de
metileno, acetonitrilo o T}1F. La aminaciôn de reducciôn
preferible es tratar al aldehido con amina, Me4NB}i(OAc)3 y â cido acØtico en MeCN a temperatura ambiente.

El Esquema 4 ilustra la preparación de los compuestos
de la presente irivencióri donde W es heterociclico En el
Paso 1, el ester nietilico es convertido en hidrazida
mezclando con hidrazina en un solvente adecuado coma EtOH a
temperaturas desde 50 a 100 °C. El derivado heterociclico
deseado es entonces preparado mediante ciclización con un reactivo apropiado. Para oxadiazol 21 la hidrazida es tratada con ortoformatos como ortoforxnato de trietilo y un
catalizador Æcido como pTsOH en un solvente orgÆnico
adecuado coma EtOH a temperaturas elevadas (50 - 100 °C). Para hidroxi oxadiazol 22 la hidrazida puede ser ciclada con fosfogeno equivalente como trifosgenio a carbonil

51

diimidazol en un solvente adecuado como tolueno a temperaturas que oscilan entre 50 y 1200C.. Te mercapto oxadizaol 23 puede ser preparado mediante reacción con bisulfuro de carbono, y base como KOI-1 en solvente orgÆnico adecuado coma EtOH a temperaturas elevadas(50 -. 100 °C). Amino oxadiazol 24 puede ser realizado mediante reacción con BrCN y base como NaHCO3, en un sistema de solvente bifÆsico coma dioxano y aqua a temperatura ambiente. Finalmente, amino oxadiazol sustituido 25 puede ser preparado mediante reactivación de hidrazida con un isotiocianato apropiado en un solvente orgÆnico adecuado coma DMF a THF a temperaturas que oscilan entre 25 y 100 ° C. EL intermedio puede set separado a puede set ciclado directamente con el tratamiento de EDCI u otra carbodiimida en solvente orgÆnico adecuado coma TI-IF a DMF a temperaturas que oscilan entre temperatura ambiente y 80

En el Esquema 5, se ilustra la preparación de derivados de ceto benzintidazol. En el paso 1, el ester convertido en alcohol bencilico mediante
mØtodos de reducción conocidos, preferentemente LAM en THF a 0 °C a NaBH4 en EtOI-1:TF a temperatura ambiente. La oxidación del aldehido puede ser realizada en el paso 2 utilizando Mn02 en acetona:TI-IF a 50 °C. En el paso 3, los reactivos organometÆlicos, coma organilitio y Grignard, pueden ser agregados al aldehido en THF a baja temperatura (por ejemplo, -78 DC) para proporcionar el alcohol

52

bencilico sustituido Los derivados ceto pueden ser preparados en el paso 4 mediante oxidación del alcohol
bencilico baja condiciones generales coma Swern o Oess-
Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden ser
ªtomos de carbcrno asimØtricos. Las mezclas diastereomØricas
pueden ser preparadas en sus diastereomeros individuales Ssobre la base de sus diferencias fIsico qulmicas mediante xnØtodos conocidos por los expertos en la materia, par
ejemplo, cromatografía a cristalización fraccional. Los
enantiómeros pueden ser separados mediante conversion de la
xnezcla de enantiOmero en mezcla diastereomØrica con una
compuesto activo opcionalmente apropiado (por ejemplo,
alcohol), separando los diastereomeros y convirtiendo(por
ejemplo, hidrolizando) los diastereomeros individuales en

5 correspondientes enantiOmeros puros. Todos estos isOmeros,
incluyendo mezclas diastereomØricas y enantiómeros puros
son considerados parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente
invenciôn puede ser determinada par el siguiente procedirniento. N-terminal 6 His-etiquetada, MEK1 (2-393)
activo es expresado en E. coil y is proteins es purificada mediante mØtodos convencionales (hn et al., Science 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 es realizada mediante medición de is incorporaciOn de y-33P--fosfato desde y-33P-ATP en N-terminal His etiquetada EK2, que se expresa en E.

53

coil y se purifica mediarite mØtodos convencionales, en presencia de MEKL EL ensayo es realizado en un plato de polipropileno de 96 aberturas. La mezcla de la incubación (100 iL) comprende 25 mM Hepes, f 7, 4, 10 mM M9C12, 5 mM - glicerolfosfato, 100 pM Na-ortovanaclato, 5 mM OTT, S riM
MEK1, y 1 pM ERK2. Los irihibidores son suspendidos en
DMSO, y todas las reacciones, incluyendo controles se realizan en una concentración final de 1% DMSO. Se
comienza las reacciones agregando 10 pM ATE’ (con 0,5 pCi y -
33P-ATP/ abertura) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agrega igual volumen de 25% TCA para detener la reacción y precipitar las protelnas. Las proteinas precipitadas son atrapadas en las placas de filtro de fibra de vidrio B y el exceso etiquetado es lavado utilizando un cosechador Tomtec MACH III. Se

permite que las placas sean secadas pot aire antes de agregar 30 IlL/ abertura de Packard Microscint 20, y se cuentas las placas utilizando Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos de la invención inostraron un 1050 de nienos 50 micromolares.

Los sLgu1entes compuestos ejemplifican compuestos de dicha act ividad

54 y2)

Cu.sto I
Sn
1 lb
lic
lip
181
29c
29i
29s
29t
2 9bb
29111
2 9mrnm

La administraciön de los compuestos de la presente Sinvención (de ahora en adelante los "compuestos activos") puede ser afectacla por cualquier mØtodo que permita la
entrega de los compuestos al lugar de action. Estos mØtodos
incluyen vias orales, vias intraduodenales, inyecciOn
parenteral (incluyendo intravenosa, subcutÆnea, intramuscular, intravascular o infusion), topical, y administraciOn rectal.

La cantidad del compuesto administrado deperiderÆ del paciente, de la gravedad del mal o enfermedad, del promedio administración, forma del compuesto y criterio del medico que lo receta. Sin embargo, una dosis efectiva se

55

encuentra entre 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal par dia, preferentemente entre 1 a aproximadamente 35 mg/ kg/ dia, en dosis ünicas a divididas. Para una mujer de 70 kg, esta cantidad seria aproximadamente 0,05 a 7 g/ dia, preferenternente entre 0,05 a 2,5 g/ dia aproximadamente. En alguno casos, los niveles de dosis debajo de los limites inferiores anteriormente mencionado deben ser mÆs exactos, mientras gue en otros casos dosis mayores pueden ser utilizadas sin causar ning(in efecto colateral peligroso, si dicha dosis mayor es primero dividida en varias dosis pequeflas para su administración durante el dia.

El compuesto activo puede ser aplicado coma terapia iinica o puede abarcar una o mas sustancias anti- tumor, par ejemplo, aquellas seleccionadas de, par ejemplo, inhibidores mitóticos, par ejemplo vinbiastina; agentes de alquilación, par ejemplo cis-platin, carboplatin y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracil, citosina arabinsicia y hidroxiurea, a, por ejemplo, uno de los anti- metabolitos preferidos revelados en la Solicituci de Patente Europea No.. 239362 coma Æcido N-(5- [N- (3, 4-dihidro-2-xnetilo-4-oxoquinazolin-6-ilmetilo) -N-metilamino] -2-tenoilo) -L-glutÆmico; inhibidores de factor de crecimiento; inhibidores de ciclo celular, antibióticos intercarnbiables, par ejemplo adriamicin y bleomicin; enzimas, par ejemplo, interferon; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrOgenos como NolvadexTM (tamoxifen) 0, por

56

ejemplo anti-andrógenos comb CasodexTM (4’-ciano-3-(4-fluorofenilosuloni1) -2--hidroxi-2--metilo--3’ - (trifluorometilo)propionanilida). Dicho tratamiento puede ser logrado rnediante dosificación simultanea, secuencial a separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composiciOn farmacØutica puede, par ejemplo, estar
en una forma adecuada para la administración oral como una pastilla, cÆpsula, pildora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, soluc–ón, suspension 0 emulsiOn, para la adxninistraciOn topical, como pomada o crema a para la administraciOn rectal, supositorio. La composición farmacØutica puede ser formas de dosis en unidad adecuada para la administración simple de dosis precisas. La composiciOn farmacØutica incluirA un portador farmacØutico convencional o excipiente y un compuesto de acuerdo con la invenciOn coma un irigrediente activo. AdemÆs, puede incluir otros agentes inedicinales o farmacØuticos, portadores, auxiliares, etc.

Las formas de adxninistraciOn parenteral ejemplares incluyen soluciones a suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estØriles, por ejemplo, propilen glicol acuoso o soluciones de dextrosa. Dichas formas de dosis pueden ser adecuadamente amortiguadas si asi se lo desease.

Portadores farmacØuticos adecuados incluyen diluyentes
0 inertes, agua y varios solventes organicos. Las

57

composiciones farmacØuticas pueden, si se desease, contener ingredientes adicionales como saborizantes, aglutinantes
excipientes y similares. De esta manera, para la
administracióri oral, se pueden utilizar pastillas que contienen varios excipientes, como el Æcido citrico, junto con varios desintegrantes como almición, Æcido algiriico, y ciertos silicatos cornplejos y con agentes de union como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes como estereato de magnesio, sulfato lauril de sodio y talco son frecuentemente eficaces para las pastillas. Las composiciones sOlidas de una clase similar pueden ademÆs ser utilizadas en cÆpsulas duras y suaves rellenas con qelatina. Los materiales preferidos, ademÆs, incluyen lactosa o azücar de leche, y glicoles de polietileno de peso molecular alto. Cuando las suspensiones acuosas o elixires son deseados para la administración oral el compuesto activo puede estar combinado con varios agentes eduicorantes o saborizantes, tinturas o colorantes, si se ctesea, agentes emulsionantes 0 agentes de suspensiOn, junto con diluyentes como agua, etanol, propilen glicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Se conocen mØtodos para la preparación de composiciones farxnacØuticas con una cantidad especifica del compuesto activo, o serÆn evidentes para los expertos en la materia. Como ejemplos, vØase Remington’s Farxnaceutical

58

Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., lS Edition (1975).

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación aciemÆs ilustran y ejemplifican los compuestos de is presente invención y mØtodos de preparaciôri de dichos compuestos. Se entiende que el alcance de la presente invención no estÆ limitado de niriguna manera por el alcance de los ejemplos y de las preparaciones. En los siguientes ejemplos, a merios que se exprese lo contrario, existen molØculas con un centro quiral ünico como una mezcla racØmica. Aquellas molØculas con dos o mas centros quirales, a menos aue se note io contrarlo, exit
una mezcla racØmica de diastereomeros. Los eriantiomeros/diastereomeros simples pueden ser obtenidos mediante mØtodos conocidos por los expertos en is materia.

Las revelaciones en is presente solicitud de los articulos y referencias, incluyendo patentes, se incorporari en la presente por referericia.

La invención se ilustra ademÆs mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en el alcance o espiritu de los procedimientos especificos en ellos descritos.

Los materiales de partida y varios interrnediarios pueden ser obtenidos desde fuentes comerciales, preparados

$9

desde compuestos orgÆnicos comercialmente disponibles o preparados utilizarido mØtodos sintØticos conocidos.

A continuación se encuentran los ejernplos representativos de mØtodos para preparar intermedios de la jnvención

Zjpios

Ej.inplo 1.

H

HN’fF ar

Æoido 7-fl.uoro-6- (4-brono-2-insti1-feni1amino) -38-beuzoiaidazol-5-c*rbozilico cicicprcpilm.toxi-.mida (ha)

Paso A: Æcido 2,3,4-Trifluoro-’5--nitro-benz6ico 2

Un frasco de base de cuello rodondo de tres litros A 3
es cargado con 125 ml H2SO4. Acido nitrico es agregado (8,4 ml, 199 nimol) y el precipitado es mezclado abundantemente. Aciclo 2,3,4-Trifluorobenz6ico 1 (25 g, 142 mnmol) es agregado en porciones de 5 g durante mÆs de 90 minutos. La solución aniarillenta oscura es mezclada durante 60 min en cuyo tienipo se completa la reacción. La mezcla de la

60

reacción es vertida en un litro de una mezcla hielo: agua y
extralda con dietil Øter (3 x 600 ml). Los extractos
orgÆnicos combiriados son secados (MgSO4) y concentrados a presión reducida para proporciOn un sôlido amarillo. El sólido es suspendido en hexanos y mezclado durante 30 minutos despuØs de dicho tiempo es filtrado para
proporcionar 29 g (92%) del producto limplo deseado como
un sólido color amarillo:: MS JU’CI (-) m/z 220 (M-1)

detectado.

Paso B: âcido 4-I‰xnino-2,3-difluoro-5-nitro-benz6ico 3

Una soluciôn de hidróxido de amonio (-30% en agua
(35 nil, 271 mmol) es agregada a una solución de Æcido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benz6ico 2 (15 g, 67,8 mmol) en 30
ml de agua a 0 °C con mezclado. Una vez que se termina de
agregar hidróxido de anionic, la mezcla de la reacción es
entibiada a temperatura ambiente con mezclado. Luego de
2,5 h, la mezcla de la reacción es enfriada a 0 °C y i-Id concentrado es cuidadosainente agregado hasta que el ii pH
de la mezcla de la reacción es casi 0. La mezcla de la
reacción es diluida con agua (30 ml) y extraida con dietil
Øter (3 x 50 ml). Los extractos orgÆnicos combinados son
secados (MgSO4) y concentrados bajo presión reducida para proporciorlar 14 g (95%) del producto deseado puro: MS APCI (-) m/z 217 (M-1) detectado.

61

Paso C: metil ester del Æc–do 4-Axnino--2,3-difluoro-5-
nitro-benz61co 4

Una solución 2 H de TMS diazometano en hexanos (6,88
ml, 13,75 mmcl) es agregada a una suspension de Æcido 4-
amino-2,3--difluoro--5-nitro-benz6ico 3 (2,00 g, 9,17 mmcl) en 25 ml de 4:1 TFMeOH a 0 °C bajo atmOsfera de nitrógeno.
Una vez que finaliza la adiciOn, la mezcla de la reacción
es entibiada a temperatura ambiente. Lu.ego de 0,5 horas,
TMS diazometano sobrante es destruido mediante cuidadosa
adición Æcido acØtico. La reacción es entonces concentrada
bajo pres:iOn reducida y secada in vacuo para proporcionar
1,95 g (92%) del producto deseado pure: MS APCI (-) m/z 231.
(M-1) detectado.

Paso t: ester metilico del æacido 4-Amirio-3-fluoro-5-

0 nitro-2-o--tolilamino-benz6ico 5*

Ester metilico del Æcido 4-Mtino--2,3-dif1uoro-5-nitro-- benz6ico 4 (12,0 g, 51,7 mmcl) es suspendido en zilenos (60
ml) y se agrega orto-toluidino (55,2 ml, 517 inmol) La
mezcla de la reacciOn es calentada al reflujo mediante
mezclado bajo una atmósfera de nitrOgeno. Luego de 36 h,
la mezcla de la reacciOn es erifriada a temperatura
ambiente, diluida con dietil Øter y lavada con 10% de
soluciOn acuosa UC1. Los lavados acuosos son extraidos
con dietil Øter. Los extractos orgÆnicos combinados son
concentratados bajo presiOn reducida. El residue es

62

C

disuelto en cloruro de metileno.. Se recubren tres fracciones. La primera (2 litros) estÆ casi limpia por HPLC. La segunda (1 litro) y la tercera (1 litro) son solo parcialmente puras. La primera reacciön es concentrada bajo
presión reducida y triturada con dietil Øter para
proporcionar 11,2 g (68%) del producto limpio deseado como un sólido amarillo brillante: MS APCI (-) m/z 318 (M-1)

detectado.

Paso E: ester metilico del Acido 7-Fluoro-6-o-tolilamino-

1E-benzoimidazol-5-carboxilico 7a

Ester metilico del Æcido 4-Aniino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benz6ico 5a (1,57 g, 4,92 mmol), Æcido fórmico
(25 ml, 26,5 mmol) y 20% Pd(QH)2/C (1,57 g, 2,95 mmol) en
25 ml EtOH son calentados mediante mezclado a 95 °C. Luego
de 16 h, la mezcla de la reaccióri es erifriada a
temperatura ambiente se agrega 0,5 g 20% Pd(OH)2/C y 10 ml
de Æcido formica. La mezcla de la reacción es caleritada a
95 °C medaitne mezclado. Luego de 16 h, la mezcla de la
reacción es enfriada a temperatura ambiente and filtrada
por Celite enjuagda con EtOH. El filtrado es concentrado baja presión reducida hasta que el producto deseado se precipita. El producto deseado es recolectado mediante filtración. El filtrado es nuevamente concentrado hasta que el producto deseado se precipite. 1,09 g (74%) de producto puro deseado: MS APCI (+) m/z 300 (M+1) detectado;
MS APCI (-) m/z 298 (M-1) detectado.

63

Paso F: ester metilico del Æcido 7-Fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino) -1H-benzoimidazol-5-carboxllico

Ester metilico del Æcido 7-Fluoro-6-o--tolilamino--1H-benzoimidazol-5-carboxilico 7* (2,00 g, 6,68 mmol) es suspendido en 1:1 TFMeOH (60 ml) y enfriado a -78 °C bajo
una atmósfera de nitrógeno. Una solución de NBS (1,20 g,
6,75 mrnol) en 1:1 TF/MeOH (5 ml) es agregada seguido por
una solución MeOM (5 ml) de TSOHH20 (1,9 g, 10,0 rnmol).
Luego de 30 minutos, la mezcla de la reacción e
entibiada 0 °C y luego de 1 h entibiada a rt. Luego de
16 h, NBS (0,12 g, 0,67 iiimol) es agregado y la mezcla de
la reacción es xnezclada durante 3 h. La mezcla de la
reacción es enfriada mediante la adición de solución 10%
Na2S204. Luego de 30 la mezcla de la reacción es
diJ.uida con agua y acetato de etilo y y las capas
separadas. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo.
Los etractos orgÆnicos coxnbinados se secan (Na2SO4) y Se
concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado se
tritura con cloruro de metileno para proporcioriar 2,00 g
(79%) del producto puro deseado: MS APCI (+) m/z 380, 378
(modelo Mi-i 8r) detectado.

Paso G: Acido 7-Fluoro-6-- (4-broxno-2-metil-fenilamina) -11-i--
benzoimidazol-5-carboxllico LOs

64

Ester metilico del Æcido 7-Fluoro-6-(4-bromo--2-metil-
fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxIlico Ba (63 mg, 0,167
mmol) se suspende en MeOH (1,5 ml) y 20% NaOH (400 Dl) se
agrega. Luego de 16 h, la mezcla de la reacción se enfria
a 0 °C y solución 1 N HC1 se agrega gota a gota hasta
que el pH es 2 a 3. La mezcla de la reaccióri se diluye con
acetato de etilo y aqua y las capas separadas. La capa
orgÆnica se lava con salmuera, se seca (Na2SO4) y se

40 concentra bajo presión reducida para proporcionar 58 mg

(95%) del producto deseado MS APCI (4) m/z 366, 364
(modelo M+1 Br) detectado; MS APCI (-) m/z 364, 362 (modelo
M-1 Br) detectado.

Paso H: Æcido 7-Fluoro--6- (4-bromo-2 -met il-fenilamino) -1H-
benzoimidazol-5-carboxi lico ciclopropilmetoxi-amida 11

El Æcido 7-Fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino) -1H-
benzoimidazol-5-carboxIlico iOa (48 mg, 0,132 mmcl) se
disuelve en 1:1 TF: cloruro de metileno (1 ml) y base de
Hurtig (0,23 Dl, 1,32 mmcl) Se agrega seguido por PiBOP (92
mg, 0,158 mmol). Luego de unos pocos minutes, se agrega
hidrocloruro de ciclopropil metil hidroxilamina (20 mg,
0,158 mmcl) (WO 0042022). Luego de que se completa la
reacción, la mezcla se divide entre cloruro de metileno y
solución saturada NaHCO3. Las capas se separan y la capa
orgÆnica Se lava con NaHCO3 saturado y salmuera. La
capa orgÆnica se seca (Na2SO4) y se concentra bajo presión
reducida. Luego de purificación por FCC (lavar 20:1

65

S

cloruro de metileno:MeO}1), 25 mg (45%) del producto deseado
puro Se separa: MS ESI (+) m/z 435, 433 (rnodelo M+1 r)
detectado; MS ESI (-) m/z 433, 431 (modelo H-i Br)
detectado; i1 NMR (400MHz, CDC13) p 8,15 (s, 1M), 8,02 (s,
1H), 7,28 (s, ifi), 7,43 (d, iM), 7,07 (dd, 1H), 6,36 (m, 1R), 3,70 (d, 2H), 2,38 (s, 3M), 0,86 (m, lfl), 0,41 (m, 2M), 0,13 (m, 2H); 19F NMR (376MHz, CDC13) -134,05 (s).,

E.nplo 2

HN(EC

eater metilico del Acido 7-Fluoro-6-fenilmino-3H-
bonzoimiduol-5-carboxiliao (270

Paso A: ester metilico del Æcido 4-Amino-3--fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benz6ico 26

ester metilico del Æcido 4-Arnino--2,3-difluoro-5-nitro-benz6ico 4 (23,48 g, 101,1 mmol), el producto del Ejemplo
1, Paso C, se suspende en xilenos (125 mL) y se agrega
anilina (92 mL, 1011 inmol). La mezcla de la reacción se mezcla a 125 °C durante 16 horas bajo N2. La mezcla de la reacción se enfria a temperatura ambiente y los sólidos Se precipitan fuera de la solución. Los sóldiso se colectan mediante filtrac–ön y se lavan con xilenos y leugo con

66

dietil Øter. 22,22 g (72,78 mmol) recuperados del sölido
amarillo which es el producto puro deseado. El filtrado
se concentra bajo presión reducida, se disuelve nuevamente
en cloruro de metileno lavarido con cloruro do metileno Las fracciones deseadas se concentran bajo presión reducida
para proporcionar un sólido marrón quo se tritura con
dietil Øter para proporcionar 5,47 q (17,91 mmol) do sólido amarillo que es el producto puro deseado. El rendirniento
del producto combinado es 27,69 g (90%). MS APCI (-) m/z
304 (M-1) detectado.

Paso B: ester metilico del Æcido 7-Fiuoro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxilico 27

ester metilico del Æcido 4-Amino-3-fluoro-5-nitro-2-
fenilamirio-benz6ico 26. (16,70 g, 54,71 mmol), Æcido
formica (250 mL, 6,63 mol) y 20% Pd(OH)2/C (9.00 g, 16.91
mmol) en etanoJ. (250 mL) so mezclan a 40 °C durante dos
horas bajo N2 y luego a 95 °C durante 16 horas. La mezcla
de la reacciOn so enfria a temperatura ambiente y se
filtra mediante Celite enjugando con acetato de etilo
El filtrado se concentra bajo presiOn reducida para
proporcionar un sólido amarillo. El sólido se tritura con
dietil Øter para proporcionar 13,47 g (86%) del producto
deseado como un sólido oscuro. MS APCI (+) m/z 286 (M+1)
detectado; MS APCI (-) m/z 284 (M-1) detectado.

67

jastplo 3

0 OH3

HNFOBr

ó at.er metilico del Icido 6 (4-Brcuno-2-cloro -fenilaaino) -
7-Eluoro-3fl-benzoimidazoi-5-carboziliOo (Sb)

Paso A: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-fenilamino)-7-- fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxllicO 28

ester metilico del Æcido 7-Fluoro--6--fenilamino-3H-- benzoimidazo1-5-carboi1ico 27a (4,99 g, 17,51 rnmol) se
disuelve en N,N-dirnetilformaxnida (275 rnL). N-
bromosuccinimida (3,15 g, 17.70 rnnol) se agrega como un sólido and la mezcla de la reacción se mezcla a
temperatura ambiente bajo N2. Luego de 30 mm, la mezcla
de la reacción es enfriada niediante adición de solución de
bisulfito saturado acuoso. La mezcla de la reacción es
entonces vertida en Un embudo de separación, diluida con
aqua y acetato de etilo y las capas separadas. La capa
acuosa se extrae con acetato de etilo Los extractos
orgÆnicos combinados se lavan tres veces con aqua aqua, uria
v-ez con salmuera y luego ten se secan (Na2SO4) y se
concentran bajo presióri reducida para proctucir 6,38 g

68

(100%) del producto puro deseado como un sólido oscuro MS ESI (-F) m/z 364, 366 (M+ Sr pattern) detectado.

Paso B: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro -
enilamino) -7-fluoro-3H--benzoimidazol-5-carboxllico 8b

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-fenhlamino)-7-
fluoro-3H-berizoimidazol-5-carboxilico 28a (6.38 g, 17.51
mmol) se disuelve en N,N-dimetiltormamida (275 mL). N-
cloro succiniinida (2,36 g, 17,70 mmol) se agrega como un sólido y la, mezcla de la reacción se mezcla a temperatura
arnbiente bajo N2 hasta que se completa la reacciOn (5-6
dIas). La mezcla de la reacción se enfria mediante
adición de solución de bisulfito de sodie saturado para
proporcionar una suspension. Los sólidos resultantes se
reunen mediante filtración, se lavari con agua y dietil Øter y se secan bajo presiOn reducida para producir 6,07 g (87%) del producto pure deseado come un sólido beige MS ESI (+) m/z 398, 400 (modelo M+ Br) detectado.

69

*j.mplo 4

0 CH CI

HNFOLCI

ó str m.tiliao del. *cido 6-(2,4-Dicloro -fru.3.amino)-
7-fiuoro-311-b.nzoiaid&zol-5-carboxilico (8c)

ester rnetllico del Æcido 7-Fluoro-6-fenilamino--31-- benzoimidazol-5-carboxIlico 27* (1,00 g, 3,51 mmol) se
suspende en 1:1 tetrahidrofuran/metanol (20 mL) y se
enfrIa hasta -78 °C bajo N2. TsOHH20 (3,00 g, 10,50 mmol)
se agrega seguido por N-cloro succinimida (0,95 g, 7,08
mmol). Luego de 10 minutos, la mezcla de la reacción se
entibia a 0 °C para proporcionar uria soluci6n y luego 30
min despuØs entibiada a temperatura ainbiente. Luego de
mezclar durante 16 horas, Se completa la reacción - La
mezcla de la reacción se enfria mediante adición de
solución de bisulfito de sodio saturado y se diluye con
acetato de etilo y agua y las capas separadas La capa
acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos
orgÆnicos combinados se lavan con salmuera, se secan
(Na2504) y se concentran bajo presión reducida. El residuo
sólido resultante se tritura con cloruro de metileno para
producir un sólido blanco que se reune mendiante
filtración para producir 1,05 g (85%) del producto puro
deseado. MS ESI (+) m/z 355, 357 (modelo M+ Cl

detectado.

70

o OCH3

HNFOS(

ester metilico del Æcido 6- (4-Bromo-2-fluoro-fenilam.tno) -1-fluoro-3H-benzoim.tdazol-5-carbozilico (Sd)

Paso A: ester metilico del Æcido 4-Mino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino) -5-nitro- benzóico 5b

ester metilico del Æcido 4-Amino--2,3-difluoro-5-
nitro-benz61co 4 (1,50 g, 6,46 rnmol) se susperide en
xilerios (7,5 mL) y se agrega 2-fluoro-fenilamina (6,24
mL, 64,6 nixnol). La mezcla de la reacción se mezcla a 140
° C bajo N2. Luego de mezclar durante 6 dlas, se completa
la reacción La mezcla de la reacciOn se enfria a
temperatura arribierite y se diluye con cloruro de metileno y se filtra por gel de silice lavando con cloruro de metilerio (1L) para proporcionar un filtrado naranja. El filtrado
se concentra hasta que se seca y luego se tritura con
dietil Øter para producir un sólido amarillo brillante
Se repite la trituración. El sólido amarillo se reurie para
producir 1,08 g (52%) del producto puro deseado. MS APCI (-) m/z 322 (M-1) detectado.

71

Paso B: ester metulico del Æcido 6-(4-Bromo-2-fluorQ-fenilamino) -7-fluoro-3F1-benzoimidazol-5-Carboxilico 86

ester metilico del Æcido 4-Amino-3-fluoro-2-(2-
fluoro-fenilamino)-5-nitro-benz6ico 5b se convierte inediante procedimientos de reducción/ ciclización y
brominación ya descritos para producir el producto
deseado. MS ESI (+) m/z 382, 384 (M+, Br pattern)

detectado.

Ejemplo 6

H3CO,O

(L(ó

HN F

à ter metiii.co del ªcido 6-(4-Cloro -2-aetil-fenilam.tno)-7-Ziuoro-39-bnoi*i.dazol-5carbox&liCo (80)

ester metIlico del Æcido 7-Fluoro-6-o-tolilamino-3H-
benzoimidazol-5-carboxulico 7a se convierte mediante el
procedimiento ya descrito para brominación excepto N-- cloro succinimida se utiliza en lugar de N-bromosuccinimida, para producir el producto deseado.. MS ESI (+) m/z 334, 336 (modelo M+, Cl) detectado.

72

Eesplo 7

H3CO 0
HN’N

F5OCF3 -(

S aster metilico del Æcido 7-Pluoro-6-(2-metil-4-

trifiuoroa*tozi-feni1..ino) -3H-benzoi.aidazol-5-carbozilioo
($f)

Paso A. ester metilico del Acido 4-Ainino-3-fluoro-2--(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino) -5--nitro-benzóico 12

ester metilico del Æcido 4-Aiuino-2,3-difluoro-5-nitro-

5 benzóico 4 (0,50 g, 2,15 uunol) se suspende en xilerios (3
rnL) y 2-xnetil-4-trifluorometoxi-tenilamina (1,00 g, 5,23
mrnol) se agrega. La mezcla de la reacciOn Se mezcla a 140
° C bajo N2. Luego de mezclar durante 7 dIas, la reacción
es una mezcla de material de partida y producto. La mezcla
de la reacción Se enfria a temperatura ambiente. La
mezcla de la reacción Se vierte en un ernbudo de separaciOn
y dietil Øter y 10% HC1 acuoso se agregan y las capas
son separadas. La fase acuosa Se extrae con tres porciones
de dietil Øter Las capas de dietil Øter couthinadas se
secan (MgSO4) y se concentran bajo presión reducida. El
residuo se disuelve nuevamente en cloruro de metileno

lavando con cloruro de metileno El fi.Ltrado se
rsion rua para proporcionar Un
sólido amarillo brillante. El sólido se lava con dietil

Øter y el filtrado so concentra bajo presión reducida y el residuo tarnbiØn so purifica mediante FCC (lavando con
100% cloruro do metileno) para producir 0,39 g (45%) del
producto deseado coma un sólido amarillo - MS APCI (-)
m/z 402 (M-l) detectado.

Paso B. ester metilico del Æcido 7-Fluoro-6-(2-
metii-4-trifiuorometoxi-feniiamino) -iri-benzoimiaazoi-- carboxilico Of

ester metilico del Æcido 4-Arnino-3-fluoro-2-(2-metil-
4-trifluorometoxi-fenhlamino) -5-riitro-benzOico 124L se
convierte mediante el procedimiento de reducción/ciclización ya descrito para producir el producto
deseado MS APCI (+) m/z 384 (M+1) detectado; MS APCI (-)
m/z 382 (M-1) detectado.

Ej..iplo $

Prmpsraciôn do ffidroxil.m.tnaa

Hidroxilaminas eficaces para los compuestos de sintesis do la presente ixwención pueden ser preparadas do la siguiente manera

74

(i) O (2-$stozi-eti3.) -bidxoxil.aina

Paso A: 2- (2-Hetoxi--etoxi) -isoindol-1, 3-diana

DEAD (10 mL, 63 imuol) se agrega a una mezcla de 2-
metoxietanol (5.0 mL, 63 mmol), EPh3 (17 g, 63 mmol), y N-
hidroxiphtalimida (10 g, 62 rnrnol) en THF (170 mL). La
solución naranja resultante se mezcla 16 h a temperatura
ambiente. La mezcla de la reacción se concentra in vacua,
y los sóiidos se filtran lavando con CFIC13. El filtrado se concentra nuevamente, y los sólidos se filtran lavando
con CHC13. Este proceso se repite formas no
precipitadas. Los sólidos finales amarillentos se
recristalizan desde EtCH para proporcionar el producto deseado (7,7 g, 55 %).

Paso B; 0-(2--Metoxi---etil)-hidroxilamina

A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoindol--1,3-
diona (7,7 g, 35 mmol) in CFI2C12 (30 mL) a temperatura
ambiente se agrega metilhid.razine (2,0 mL, 36 niinol). La
solución resultante se mezcla durante 16 h a temperatura
ambiente. Se filtran los sólidos blaricos. El solvente es
cuidadosarnente destilado baja presión reducida, y luego ci
concentrado es destilado al vaclo (20 tort, 57-58 °C) para
proporcionar ci producto deseado (2,2 g, 68%).

VIR

[IJ

(ii) Las presentes Fiidroxilaminas se preparan conio se describiO ateriormente utilizando alcoholes apropiados. Los intermedios isoiridol-1,3-diona son purificados mediante cromatógrafia rÆpida.

,J-,,-O---?O-IH2 0- (2-Isobutoxi-etil) -hidroxilamina se
utiliza directamente sin purificación.

ON,,_?WNH2 0- (2-Pirrolidin-1-i1-etil) -hidroxilamina se

utiliza directamente sin purificaciOn.

ON,*,,?O?NH2 0- (2-Piperidin-1-il-etil) -hidroxilamina se
purifica mediante destilaciÆn Kugelrohr (temperatura de
cÆxnara 140 °C, 1 torr)

0NH2 0- (2-Metilsulfanhl-etil) -hidroxilamina se

purifica mediante destilación al vacio (76-78 CC, 20 torr)..

PhSOH2 0-(2-Fenjlsulfanil-etil) -hidroxilamina se
utiliza directamente sin purificación.
o- (3-Metilsulfanhl-propil) -hiciroxilamina se
utiliza directamente sin purificación.

(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparari desde isoindol-1,3-diona apropiado mediante oxidación utilizando oxona (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287), y luego desprotección como se describió ariteriormente.

76

00
"I,

0- (2-Metanesulfonil--etil) -hidrozjlamina se
utiliza directamente sin purificaci6n0

00

PhS_ONH2 0- (2-Benzenesulfonil-etil) -hidroxilamina se
purifica mediante croinatografia flash (1% MeOH en CH2C12).

NH2

0- (3-Metanesulfonil-propil) -hidroxilamina
se utiliza directamente sin purificación

0- (3-Fenilsulfanil-propil) -hidroxilamina
se prepara desde PhSCH2CH2CH2Br y N-hidroxiphtalimida
mediante el procedimiento de la patente WO 0018790 y luego se desprotege mediante el procedimiento descrito anteriormente y utilizado directamente sin purificación.

Ph,soNH2
(iv) o111 0- (3-fl.nz.nsulfonil-propil) -
hidrozi3.mina Se prepara desde isoindol-1,3-diona a
travØs de su oxidación con oxona seguido por desprotección como se describe anteriormente y se purifica por cromatografia flash (100% CH2C12 para 2% MeOH en CFI2Cl2).

(v) di.bidroclorura de 0- (2-Morfolmu-4-il-til) -
hidrozi1aiina

Paso A: hidrobromuro de 0-(2--Bromo-etil)--hidroxilainina

77

2- (2-Bromo-etoxi) -isoindol-1, 3-diona se prepara desde 1,2-dibromoetano y N-hidroxiftalimida coomo se describe en 0018790, y se encuentra en J. Org. Chem. 1963, 28, 1604 para producir el producto deseado.

Paso B tert-butil ester del Æciclo (2-Bromo-etoxi)- carbÆmiCo

A una solución de 0-(2-bromo-etil)-hidroxilarnina
hicirobroinuro de (100 mg, 0,45 mmol) y dicarbonato di-t-
butilo (110 mg, 0,49 mmol) en CH2C12 (1 mL) a temperatura
ambiente se agrega Et3N (0,08 mL, 0,56 mmol). La
suspension resultante se mezcla durante 16 h a temperatura
ambiente. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc, se
lava con 1 N ag MCi y salmuera, se seca sobre MgSO4, se
filtr, se concentra, y se purifica mediante cromatografIa
flash (100% CB2C12) para proporcionar el producto deseado
(81 mg, 75%)

Paso C: tert-butil ester del Æcido (2-MorfolIn-4-il-
etoxi) -carbâmico

A una soluciOn de tert-butil ester del Æcido (2-bromo-
etoxi)-carbÆmico (252 mg, 1,05 mmol) en DMF (2 mL) a
temperatura ambiente se agrega morfolin (0,14 mL, 1,6
mmol). La mezcla de la reacción se mezcla durante 7h a 50
° C. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc, se lava

78

con agua. La capa orgÆriica se seca sobre MgSO4, se
filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografia
flash (2% MeQH ein CH2C12) para proporcionar el producto
deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) m/z 247 detectado.

Paso D: 0-(2-Morfolin-4--il-etil) -hidroxilamina dihidrocloruro

A una solución de tert-butil ester del Æcido (2-morfol1n-4-il-etoxi)-carbmico (118 mg, 0,48 inmol) en MeOH (1 mL) se agrega solución 4 M dioxano de HC1 (2,4 mL, 9,60
ininol) a temperatura ambiente. La solución resultante se
mezcla durante 16 h a teinperatura ambiente. Luego de
agregar HCI adicional (2,4 mL) 8eguido por mezcla durante 4 h, la mezcla de la reacción se concentra in vacuo para proporcionar sólidos axnaarillos (82 mg, 78%).

(vi) Los intermedios isoindol-1,3-diona de las siguientes hidroxilaminas se preparan desde aiquil haluro apropiado y N-hidroxigfalimida inediante el procedimiento descrito en n J. HØter ocyclic Chem. 2000, 37, 827-830. Las isoindol-1,3-dionas son desprotegidas medainte el proceso descrito anteriormente: O-but--3-enil-hidroxilamina 0- (tetrahidro-furan-2-ilinetil)-hidroxilamina; 0-(3-
metoxi-propil) -hidroxilamina; y 0- (3-benziloxi--propil) -
hidroxilamina

79

(vii) Las siguientes hidroxilarninas se preparan
como se describe en WO 0206213: 0-(2-viniloxi-etil)--
hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil--propan-1-ol; 1-arninooxi-
2-metil--propan-2-ol; 3-aminooxi-propan--1--ol; y tert-butil ester del Æcido (2-aminooxi-etil)-metil-CarbÆmiCo.

Ej.inplo 9

. V"’?V9T

0 H CI
Br

Øaido 6- (4-Bxoo-2-a1oro -fi1aaino) -7-fluoro-3R-
br*zoimiduo1-5carbozi1ico cialopropi3a.toxi-amida (Ub)

Paso A; ester metilico del Æcido 4-Amino-2-(2-cloro - fenilamino) -3-fluoro-5-riitro- benzóico Sb

ester metilico del 6cido 4-inino-2,3-dif1uoro-5-
nitro-benz6ico 4 (2,00 g, 8,62 mmol) se suspende en xilenos (15 ml) y se agrega 2-dora anilina (9,06 ml,
86,15 mmol).. La mezcla de la reacción se calienta a 140
° C bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de 6 dias, la
mezcla de la reacción se enfria a temperatura ambiente, y
se diluye con acetato de etilo. La mezcla de la reacción
se lava con agua, 10% solución de MCi y salmuera. La capa
orgÆnica se seca (MgSO4) y se conceritra baja presión
reducida. El producto crudo se tritura con dietil Øter

11

dos veces, para proporcionar 0,35 g (12%) del producto puro deseado como un sólido ainarronado.

Paso B: ester metilico del Æcido 4,5Diamino-2-(2-cloro -
feruilamino) -3--fluoro-benzóico 6a

ester metilico del Æcido 4-Amino-2--(2-cloro - fenilamino)-3-fluoro-5-ruitro-benz6ico 5 (0,30 g, 0,88
mmol) se susperide en AcOM (S ml) y polvo de zinc (0,29 g,
4,42 mmol) se agrega. Luego de 15 minutos, se completa la reacción. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etiJ.o y se filtra a travØs de Celite. El filtrado se lava con agua, se satura con NaHCO3, 10% K2CO3y salmuera.
La capa orgÆnica se seca (MgSO4) y se concentra bajo
presión reducida para proporcionar 0,13 g (48%) del producto puro deseado como una espuma amarronada.

Paso C; ester metilico del Æcido 6-(2--Cloro -fenilmino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxilico lb

ester metilico del Æcido 4,5-Diamino-2-(2-cloro -
fenilarnino)-3-fluoro-benz6ico 6a (0,125 g, 0,404 mmol) se
suspencie en EtOH (2 ml) y se agrega acetato de formamidina
(63 rug, 0,605 mmol). La ittezcla de la reacciôn se calienta
al reflujo. Luego de 16 horas, la mezcla de la reacción
se enfr.ia a rt y se diluye con acetato de etilo. La capa
orgruica se lava con agua, Nai-1CO3 saturado, 10% K2CO3 y
salmuera. La capa orgÆnica se seca (M9504) y se concentra

*1

bajo presióri reducida para proporcioriar 0,109 g (85%) del producto puro deseado

Paso D: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro -
fenilamino) -7-fluoro--3H-benzoimidazol-5--carboxilico 8b

ester metilico del àcido 6-(2-Cloro -fenilamino)-7-fluoro-3H--benzoimidazol-5--carboxiliCo ’lb (5.5 mg, 0,172 mrnol) se disuelve en 1:1 TFMeOH (2 ml) y se enfria hasta
- 78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. TsOWH20 (49 mg,
0,258 inmol) se agrega seguido por NBS (31 mg, 0,174 nunol)
Luego de 10 minutos, la mezcla de la reacción se entibia a
0 °C y despuØs de 2 horas se entibia a rt. Luego de 16
horas, la mezcla de la reacción se enfria mediante adición de 10% N525203 y se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y is capa acuosa se extrae con acetato de
etilo Los extractos orgnicos combinados se secan
(Mg504) y se concentran bajo presión reducida. El
producto crudo 5e tritura con cloruro de xnetileno para
proporcionar 58 mg (85%) del producto deseado puro como un sólido oscuro

Paso E: Æcido 6-(4-l3romo-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro-3E1--
benzoirnidazol-5-carboxilico lOb

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro - feriilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol--5-carboxilico 8b (58
mg, 0,146 inmol) se suspende en EtOFI (2 ml) y se agrega 1

82

ml 2 N NaOH. Luego de 16 horas, la rnezcla de la reacción
se diluye con acetato de etilo, agua, 10% de soluciôn
HC1. Las capas se separan and la capa orgÆnica se lava
con salmuera. La capa orgÆnica se seca (MgSO4) y se
concentra bajo presión reducida. La trituración con MeOh
proporciona 22 mg (39%) del producto puro deseado.

Paso F: Æcido 6-(4--Bromo-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5--carboxilico ciclopropilmetoxi-amida (].lb

cido 6- (4-Bromo-2-cloro -fenilamino) -7--f luoro-3H-
benzoim–dazol-5-carboxllico Æc–do lOb (22 mg, 0.057 mmol)
se disuelve en UHF (1 ml) y se agrega HOEt (9 mg, 0,062
mmol) seguido POT trietil amina (18 Dl, 0, 132 mmol)
Hidrocloruro de ciclopropil metil hidroxilamina (8 mg,
0,062 mmol) se agrega seguido par EDCI (14 mg, 0,074 mmol).
Luego de 16 horas, la mezcla de la reacciôn se diluye con
acetato de etilo y agua y las capas separadas. La capa
orgnica se lava con saturated NH4C1 saturado, salmuera,
NaHCO3 saturado, agua y salmuera. La capa orgÆnica se
seca (MgSO4) y se conceritra baja presiÆn reducida para
proporcionar 23 mg (89%) del producto puro deseado. MS
APCI (+) m/z 455, 453 (modelo M+ Br) detectado; MS A?CI
(-) m/z 453, 451 (modelo M- Br) detectado; ’H NMR (400MHz, DMSO-d6) p 11.69 (broads, 114), 8,43 (s, 111), 7,62 (d, 11-1), 7,28 (dd, 114), 6,42 (m, 114), 3,63 (d, 2H), 1,03 (m, 114),
0,48 (m, 214), 0,19 (m, 214); ’9F NMR (376MHz, DMSO-d6) -
132.95 (s).

83

Los siguientes cornpuestos son preparados mediante rnØtodos similares a los descritos en el Ejernplo 1 y en el Ejemplo 9 utilizando el Æcido carboxilico apropiado y la hidroxilarnina apropiada:

89
H
N

HN F

Th: H Cl

- - -

NIC: Cl
HN’T’F

ii:;:

HN LYSSF

H
HCI

HNF ’SCI

TO%ó
,L,L PIN F CI

8m H
H

HN"F60CF3

iT >çi0 8nHO-0il0

H cl

HNLfF L_LBr HN’F CI

Ejinplo 10

0

Be
84

Acido 6- (4-Bro*o-2-cioro -f.ni1ino) -7-Eluoro-3-metil-38-b.nzoiinidazol-5-carbozilicO (2 -hidrozi-stoz.t) -aaida (29o)

Paso A. ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo--2-cloro -
fenilamirio) -7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbozilico
9a y ester metilico del Æcido 6-(4--Bromo-2-cloro -
feriilamino) -7--fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxulico

Una soluciOn de ester metilico del Æc–do 6-(4-bromo-
2-dora -fenilamino) -7--fluoro-3ft-benzoimidazol-5-carboxilico Sb (150 mg, 0,38 mmol), iodometano (28 DL, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0, mmol) en dimetilformamida (1,5 mL) se mezcla a 75 °C durante una hera. La mezcla de la reacción Se diluye con acetato de etilo, se lava con carbonate de potasio acuoso saturado (2x), salmuera, y se seca(Na2SO4). La cromatografla flash (20:1 cloruro de metileno /acetato de etilo) prooprciona 56 mg (36%) del mÆs movil ester metilico del Æcido -(4--
brorno-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro--3-metil-3H-
benzoimidazol-5-carboxilico 9a coma un sólido blanco 1F
NMR (376 MHz, CD30D) -133.5 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414
(modelo M+, Br) detectado. AdemÆs separado estA 54 mg (35%) de ester metilico del Æcido 6-(4--broino-2-cloro - fenhlamino) -7-fluoro-1-metil-11-1-benzoimidazol-5-carboxilico
como tin sólido blanco. 19F NMR (376 MHz, CD30D) -139,9 (s).
MS APCI (+) mhz 412, 414 (modelo M+, Br) detectado.

85

S

Paso R. Æcido 6- (4-Bromo-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro-3-
metil-31-I-benzoimidazol-5-carboxulico bc

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro - fenilamino) -7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxilico 9* (56 mg, 0,14 mmol) se disuelve en 2:1 THF/agua (3 mL) y
se agrega NaOH (0,55 mL, 1,0 M solución acuosa, 0,55 mmol)
Luego de mezclar durante dos horas la reacción se
reduce a Un cuarto del volumen inicial xnediante envaporación giratoria y el excedente diluuido con 50 mL de
agua. La solución acuosa es acidificada a pH 2 rnediante
adición de 1,0 N HC1 acuoso y extraida con 1:1
tetrahidrofuran/acetato de etilo (3x), secada (Na2804) y
concentrada bajo presión reducida para proporcionar 43 mg
(79%) de Æcido carboxilico puro como un sÆlido bainco. MS
ESI (+) mlz 397, 398 (modelo M+, Br) detectado.

Paso C: Acido 6-(4-Bromo-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro-3-
metil-3H-benzoimidazol-5-carboxilico (2-viniloxi--etoxi) - aznida 29*

Acido 6-(4-Bromo-2-cloro -fenilamino) -7f1uoro-3-
metjl-3H-benzoimidazol-5-carboxilico bOa (2,00 g, 5,0 mmol), 0-(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 EUCI (1,3 g, 6,5 mmol) se disuelven en dimetilformamida (52 mL) y se mezclan a temperatura
ainbiente durante 48 horas. La mezcla de la reacciôri se

thiuye con acetato de etilo, se lava COfl aqua ix), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, se seca (Na2304) y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La trituraciôn del slido con dietil Øter proporcioria 2,18 q (90%) del producto cleseado come un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 483, 485 (modelo M+ Sr) detectado.

Paso D: Æcjdo 6-(4-Bromo-2-cloro -enilamino)-7-fluoro-3-

amida 29c

Acido hidroclôrico (14 xuL, 1,0 M solución acuosa, 14 nimol) se agrega a una suspension de Æcido 6-(4-bromo-2-cloro -fenilamino) -7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol -5-carboxilico (2-viniloxi-etoxi)-amida 29* (2,18 g, 4,50 rnmoi) en etanoi 160 inLi y ei precipitado ae Ia reacciOn se mezcla durante 24 horas. La mezcla de la reaccjón se concentra hasta que se seca por evaporaciOn y los sOlidos se dividen entre 3:1 acetato de etilo /tetrahidrofuran y carbonate de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con 3:1 acetato de etilo /tetrahidrofuran (3x), los orgÆnicos saturados se secan (Na2504), y se concentrari para proporcionar 2,11 g (100%) Acido 6-(4--bromo-2-cloro - fenilamino) -7-fluoro--3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxilico
(2-hidroxi--etoxi)-amida come un solido blanco. MS ESI (+)
m/z 457, 459 (modelo M+, Br) detectado, ’H NMR (400 MHz,
MeOH-d4) 0.8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1R), 7,24

87

11

(dd, 1H), 6,40 (dd, 1R), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 213), 3,49

(m, 2H). ’F NMR (376 MHz, MeOH-d4) -133,68 (s).

Los siguientes compuestos se preparan mediante mØtedos

similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 utilizando

ester metilico Sb y el apropiado agente de alquilaciOn

(Paso A) y la apropiada hidroxilamina (Paso C):

29d

H CI

F Br

29ff
CI

Ni&F I "’fN LBr -
CI

29e

- - N F"&Br

99g H
CI
1*

1
Or

N_&SrNF

NF

29hh --
I H

Or

CI

29g H

N

?N; F ar

29ii 0

Br

98

29h
HO Ol.rO

H CI

F Br

jj 0 Cl

N4F Sr

29i p-OH

0 NH
cl

NH,(:?,

29kk),o0,Q*o Cf

F Or ltBrN F i

2911 i 0 CIi

1’ --N?F Sr

29k H
CI

29mH

Ph’Oc0 ci

L.._LBr ’N"7’F LBr

291 0 cl

F Sr

2 9n 0 0 H
H cl

N Fl[: Br

29m HO.,-0N.0 cl

N (F Br

29oo

H

(LN

NFBr

29n HO.0Ji 0

N F Br

29pp H
CI

Br

99

S

290 2 9q PhJ ciH

NF Br NF Br

29p H

HO-..NO ci (L

H):tBr

2 9r H
soNO ci

NL!ØLF

CC

’ N

Br

29q H0 29ss Ph

H

Oli

CI

NL?F Br Br

OH

29r

Of

ot

0N CI

29tt -

o cl

I T5B

N’17F -Br

N1F r

CC

\,N

29s i-I

t?Br

2 9u H

0NO ci

I I
t%?%r

I
F

s

- - N F

29t HO.

N,IC

29vv

=1 H

NLrF " Sr

O’?

\--N --N F ’Br

CI

90

29u HO0JJ o 2 9w BOC

,LL

N1 F Br
N , F Br

F

2 9v

mlt?sr

2 9xx K

HO -NO

H Cl
N

N1 F

7

,çL

I

,/N"fF LBr

29w o

NN(

NJL7F Br

29yy HO0iL1O cl

f’ " F3C -N’ F Br’.

29x R

V0 CI
1ZN1L

29zz HO 0N.O
H Cl

I

Nj(:

"-NLc BrBr

29y
CI

4

29aaa H

1 "?’,

N,(

’N ’-Br ,) N’7’ F):: Sr

\=N

MeO

2z R
CI

I

ll;;?
lt?

29bbb H

HO -NO

1

NLiF 1:,

Or

HO

91

2 9a R
CI

ç … fli

29ccc H
cl

F Br

N’fF Sr N

OH

2 9bb -

H Ci
N

(

29ddd

vr° H Cl

Nt

N / F Br Ll Br Nw-

2 9c H

H Cl

LBr

29eee - H
HCl

(LNtLar

CN’7F
\=N

EtON’YF

co

29dd

CI 29fflON,M

Ct

F Br
NfAF ’Br

29ee
CI

7çHFt?Br

29ggg
0

I

N

1:

Sr

92

Ejap10 12

H

- - - -.’.- fl2 U

N1F Br

Øcido 6- (4-Broeo-2-cloro -Eenilamino) -7-f1uoro-3-*eti3-3-
b.nzoi,nidazo1-5carbozi1ico (2, 3-dibidroxi-propoxi) -aaida

A una soluc–ón de Æcido 6-(4-bromo--2-cloro - fenilamtho) -7-fluoro--3--metil-3H-benzoimidazol-5-Carboxilico alliloxi-amicta 29tt (20 mg, 0004 mmol) an 0,50 mL 4:1 tetrahidrofuran/agua se agrega 0504 (41 DL, 0,054 H en t-
BuOH, 0,002 rnmol) seguido por NMO (7 mg, 0,06 urnol). La
solución se uezcla a temperatura ambiente durante ocho

I

horas Luego de este tiempo el anÆlisis HPLC mostró
conversion completa del producto. La solución es entonces mezclada con NaHS03 saturado y se diluye con acetato de
etilo. La fase orgÆnica se seca (t4a2SO4). Purificación por
FCC (DCM -> 20:1 DCM/MeOH) proporcionO 16 mg del producto
deseado comb un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 487, 489
(modelo M+, r) detectado.

93

Zje..plo 13

OH

HO} -0A

N F Sr

à cido 6- (4-Brco-2-c1oro ’-feni3.aai.no) -7-f1uoxo-3-meti1-3E-
b.nzoiuiid&zo1-5-carboxiLico (3, 4dihidrozi-butozi) -amida (29ii.)

Æcido 6- (4-bromo-2-cloro -fenilamino) -7-fluoro--3-metil-3H-benzoixnidazol-5-carboxllico but-3--eniloxi--amicla 29uu estÆ sujeto al mØtodo de dihidroxilación descrito en
el Ejemplo 12. MS APCI (+) m/z 501, 503 (M+ Br pattern)

detectado.

Ejp10 14

H
CF3CO2H

N , F t Or

Æcido 6- (4-Brio-2-cloro -f.nilami"o) -7-f3.uoro-3-mtil-3H-
b.nzoiaidazol-5-carboxiiico (2-mtilamino-etozi) -amida TM salt (29jjj)

94

Preparado desde tert-butil ester del Æcido (2-1(6-(4-bromo-2--c loro -fenilamino) -7-fluoro-3-metil--3H-benzoimidazol-5-carbonil] -aminooxi}-etil) -metil-carbªmico
29in, mediante desprotección de trifluoroÆcido acØtico
deprotection en cloruro de metileno MS APCI (+) m/z
470, 472 (modelo t4+, Br) detectado; H NMR (400 MHz, CD30t)
p 8,31 (Be 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H),
6,39 (dci, I -I), 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,12 (m, 2H),
272 (s, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD30D) -77,41 (Sr 3F), - 134,79 (s, IF).

Ejeip10 15

Los siguientes compuestos Be preparan mediante mØtodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 utilizando ester metilico Ba y el apropiado agente de alquilación(Paso A) y la apropiada hidroxilamina (Paso C):

lic
N

- N F Br

Ile

Ilk

F ’Br

lid 0

F Br

hf H
0NO
H

J/N5F Br

Ejimplo 16

95

C

11

Los siguientes compuestos se preparan mediante mØtodos similares a aguellos descritos en Ejemplo 10 utilizando ester metilico 8o y el apropiado agente de alquilación(Paso A) y la apropiada hidroxilamina(Paso C):

hg 0

N

llj Jj..ro H

N

F CI -6c

\zN

N F

hlh H ilk

LA1

v0uir0

ill H

NF CI
F CI

jampio 17

Los siguientes compuestos se preparan rnediante mØtodos similares a aquellos descritos en Ejemplo 10 utilizando ester nietilico Bc y el apropiado agente de alquilación(Paso A) y la apropiada hidroxilamina(Paso C):

96

S

I im 29kkk 0 CI cl

 N

FC
Ac ’N F CI

Ejeuiplo 18

Los siguientes compuestos se preparan mediarite mØtodos similares a aquellos descritos en Ejemplo 10 utilizando ester metilico 8d y el apropiado agente de alquilación(Paso A) y la apropiada hidroxilamina(Paso C):

29111F 29mram Ho..)çN 0

F

NILYLF LL8 NLfLF Sr"

Ejenp10 19

\yoN
H
N
F Br

cido 6- (4-aramo-2-m.til-t.nilaniino) -7-fluoro-3- (4- (4-m.U1-pip.razin-1-il) -butil] -3H-bszizoiaidazol.-5-caxboxilico cic1oprcpi3motozi-aida (ho)

97

Paso A: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-metil-
fen.ilamino) -7-’-fluoro--3-pent--4--enhl--3H--benzoimidazol-5-carboxilico 9b

ester metilico del Acido 7-Fluoro-6-(4-bromo-2--metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5--carboxilico 8* (0,915 g, 2,419 minol) se suspende en DMF (18 ml) bajo una atrnósfera
de nitrôgeno. Bromopenteno (0,430 ml, 3,629 mmol) y K2CO3
(0,502 g, 3,629 mrnol)se agregan y la mezcla de la reaccióri
se calentó a 80 °C. Luego de 1 hora, la mezcla de la
reacción se enfria a temperatura ambiente y Se vierte en
100 ml de 1:1 acetato de etilo:dietil Øter. La capa
orgÆnica se lava con aqua y salmuera, se seca(Na2SO4) y se
concentra bajo presión reducida. Los productos aiquilados
N3 y Ni son separados por cromatografla flash, lavados con 20:1 cloruro de metileno:acetato de etilo La separación completa de los isórneros se obtiene realizando dos separaciones por cromatografia. El producto rnas elvcado R1 es el propducto N3 9b, mientras que el mas bajo Rf es el producto Ni. La recuperación del producto N3 9b es 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+) rnlz 448, 446 (modelo M+1 Br) detectaclo. La recuperación del producto Ni fue 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (modelo M+1 Br)

detectado.

Paso B Æcido 6-(4-Bromo--2-metil--fenilamino) -7-fluoro-3-
pent-4-eriil-3H-’benzoimidazol-5--carboxilico lOd

9* \2

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo--2-metil-- fenilamino) -7-fluoro--3-perit-4-enil-3H-benzoimidazol--5-
carboxilico 9b so disuelve en 11 TF:MeOH (10 ml) y se
agrega soluciôn 1 N NaOH (2,3 ml). Luego de 5h, los
solventes orgÆnicos son extraidos bajo presión reducida y el residue es diluide con aqua y 100 ml 1:1 TF:acetato de
etilo. Las capas so separan y la capa acuosa Os extraida
con acetato de etilo. Los extractos orgÆnicos coxnbinados
se secan (Na2SQ4) y Se concentran bajo presión reducida
para proporcionar 0,39 g (100%) del producto deseado limplo come un sólido amarillo brillante.

Paso C: Æcido 6-(4-Bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3--
pent-4 -enil-3fl-benzoimidazol--5-carboxi1ico ciclopropilmetoxi-amida 11

Acido 6-

4-enil--314--benzoimidazol-5-carboxilico lOd (0,390 g, 0,902
mmcl) se disuelve en 1:1 TF:cloruro de metileno (6 ml) y
base de Hunig (0,346 ml, 1,985 mmcl) se agrega seguido per
?iBOP (0,563 g, 1,083 xnmol). Luego de 10 minutes, se
agregahidrocloruro do ciclopropil metil hidroxilamina
(0,134 g, 1,083 mmol). Luego do 16 horas, la mezcla do la
reacción se diluye con acetato de etilo se lava con 0,1 N
I-Id, NaHCO3 saturado, y salmuera. La capa orgÆnica Se
seca (Na2SO4) y Se concentra bajo presión reducida. EL
redisuc crudo amarillo es purificado mediante FCC lavado
con acetato de etilo para proporcionar 0,315 g (70%) del

producto puro deseado como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 503., 501 (modelo M+l Br) detectado.

Paso 0: Scido, 6-(4-Bromo-2-metil-fenilam.ino)-3-(4,5-dthidroxi-pentil) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-amida ha

ä cido 6- (4-Bromo-2--metil--fenilamirio) -7-fluoro-3-pent-4-enil-3H--benzoimidazol-5--carboxilico ciclopropilmetoxi-amida hif (0,307 g, 0,612 mmol) se disuelve en 4:1 THF:agua (8 ml) y 1,134 ml (0,061 mmol) de una solución 0,054 M 0504 en t-BuQH has agregado seguido por NMO (0,093 g, 0,796
mmol). Luego de 5h, is mezcla de la reacción se erifria
mediante adición of 10% de solució NaHS203. Luego de 10
is mezcla de la reacción es filtrada mediante Celite
enjuagando con acetato etilo and cloruro de metileno. El
filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con 0,01 N HC1, y salmuera. La caps orgnica se seca (Na2SO4) y se
concentra bajo presiôn reducida. El producto crudo se
purifica por FCC lavado con 9:1 acetato de etilo:MeOF{ para proporcionar 0,244 g (74%) del producto puro deseado.

Paso E: &cido 6-(4-Bromo-2--metil-fenilamino) -7-fluoro-3--(4-- oxo-butil) -3H benzoimidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-amida 3.lu

A una mezcla de Æcido 6-(4-bromo--2-metil-fenilamino)-
3- (4, 5-dihidroxi--pentil) -7-fluoro--3H--benzoimictazol-5--

100

carboxllico ciclopropilmetoxi-amida 13* (0,244 g, 0,456 mmol), TIff (5 ml) y tampon de fosfato de pH 7 (3 ml) se
agrega periodato de sodio (0,195 g, 0,911 mmol). Luego de
16 horas, la mezcla de la reacciOn se diluye con acetato de
etilo y se lava con NaHCO3, y salmuera. La caps orgnica se seca (Na2SO4) y se concentra bajo presión reducida para
proporcionar un sOlido naranja. PurificaciOn por FCC
lavada con 4:1 cloruro de metileno;MeOH cia una producción de 0,189 g (82%) del producto puro deseado como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 505, 503 (modelo M+1 Br) detectado; MS APCI (-) m/z 503, 501 (modelo N-i Br) detectado.

Paso F. Acido 6-(4-Bromo-2-inetil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil--piperaziri-1-il)-butill-31-i--benzoimidazol-5-- carboxilico ciclopropilmetoxi-amida 11

Acido 6- (4-Bromo--2-metil-fenilamino)--7-fluoro-3-(4--oxo-
but ii) -3H benzoimidazol-5--carboxIlico ciclopropilmetoxi-
amida un (15 mg, 0,030 mmol) se disuelve en MeCN (500 Dl)
y metilpiperazina (10 Dl, 0,089 mmol) se agrega seguido por
AcOH (5 Dl, 0,089 mmol). Luego de 5 mm,
tetrametilammonium triacetoxiborohictruro (12 mg, 0,045
mmol) se agrega. Luego de 5 mm, la mezcla de is reacciOn
Se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO3 y
salmuera. La capa orgÆnica se seca (Na2SO4) y se concentra
bajo presión reducida para proporcionar 12 mg (69%) del producto deseado puro como un sOlido blanco. MS APCI (-)

.101

m/z 587, 585 (modelo H-i Br) detectado; 1H NMR (400 MHz,
CDC13) 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 111), 7,08
(dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,1 (amplio, 1H), 4,26 (t, 21), 3,64 (d, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (amplio, 8H), 2,41 (s,
311), 2,38 (t, 211), 2,28 (s, 311), 1,95 2H), 1,55
2H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (qt, 2H), 0.,,22 (qt, 2F1).

Ejeip10 20

Los siguientes conipuestos se preparan mediante mØtodos similares a aquellos ciescritos en el Ejemplo 19 utilizando el apropiado Benzimidazoi sustituido aiquenilo y la apropiada arnina en la aminación de reducción (Paso F):

18

a I

Ho.-0JJ 0 18o

HO NFBr

18
b

ii 0 18p
H

C

6CI
HO
N’T"F Br
HO--)-

N’TF

No

102

18

C

18q H

N; F-(
CI

HO OH

18

d H

18r

- N3

F CI

HO-’C N ON
18

e N

7 ’OH

18s H

N. FCl

HO)
NO

18

f

H

I 6Ar- I

18t
H

F Br

FBr

g

H

c70’rH

1 8i H

F Br

F Br

18

h

H

N

18v

PLlàl

F Br

FBr

HO

103

H6

F Br

F’69r

CNN ’C)
18 H
N 0

ç N

18x
7OHI

F CI F Br CN H

18

k

0 H’

iBy

F -6c,
Br N

18

1

0 18z ’-I

F CI Br s/Th

18

m

0

rIZT.NYL

iSa

a
F

N N
F Br C
18

V’0 H
ZNL

18b

b

cl

F

F cl

104

Ej.p10 21

1:1
N 0

Br

à oido 6- (4-9ro--2-aati1-fnUaaino) -3-14- (1, 1-dioxo-i’- ticimorfolin-4-il) -butil] -7-f1uoro-3H-benxoimidazo3.-5-carboziUco cicioprcpilm.tozi-aatda (18cc)

A uria solución de Æcido 6-(4--bromo-2-metil--
fenilamino) -7-fluoro-3- (4-tioxnorfolin-4-il-butil) -314-benzoimidazol--5-carboxilico ciclopropilxnetoxi-amida 1.81. (8 mg, 0,014 mmol) en 1:1:1 agua/acetona/MeQFI (1 rnL) se agrega NMO (1.,6 mg, 0,014 mxnol y tetróxido de osmio (250 DL, 0,054 M solución en t-BUOH, 0,014 rnmol). Luego de mezclar durante 24 horas, la solución es diluida con tiosulfato de sodia saturado, es itezc1ada durante 10 minutos y diluida con acetato de etilo. La solution se lava con salmuera (2x), se seca (Na2SO4) y se concentra bajo presión reducida
para proporcionar un sólido gris. FCC (10:1 dicloro
metane/metanol) proporciona 6 mg (71%) del producto deseado
como uP sólido blanco. MS ESI (+) m/z 622, 624 (modelo M+,
Br) detectado.

105

Ejemplo 22

CI

F Sr

0

N

Icido 6- (4-Brouio-2-cloro -f.nilainino) -7-f1uoro-3 (4- (4-
m.til-pipsrazin-1-il) -butil] -30-benzoimidazol-5-carbozilico ciclopropUmtoxi-amida (1844)

Una solución de 6-(4-bromo-2-cloro -fenilamino)-3-(4--
cloro -butil) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxilico Æcido
ciclopropilmetoxi-amida IS** (10 mg, 0,018 mmol), yoduro de
sodio (14 mg, 0,092 ramol), y 1-metil-piperazina (10 DL,
0,092 mmol) se mezclari a 85 °C durante tres horas. La
mezcla de la reacción se diluye con acetato de ettlo y se
lava tres veces con agua, se lava dos veces con carbonato
de potasio acuoso saturado, se seca (Na2SO4) y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía flash (1:1 dicloro metarie/metanol seguido por metanol seguido por 20:1 metanol/trietilamina) da como resultado un producto limpio (8 mg, 72%) como una espuma
blanca. MS ESI (+) m/Z 607, 609 (modelo M+, Br)
detectado. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 0.8,37 (s, 1H), 7,71
(s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, iN), 6,40 (dd, 1H), 4,38

106

(t, 2ff), 3, 62 (d, 2H), 2,45 (amplio, 8ff), 2,41 (t, 2ff), 2,28 (s, 3ff), 1,96 (ni, 2ff), 1,54 (in, 2ff), 1,07 (in, 1H), 0,50 (d, 2ff), 0,22 (d, 2ff).

Eipio 23

Los siguientes compuestos se preparan mediante mØtodos similares a aguellos descritos en Ejemplo 22, utilizando una amina apropiada y cloruro aiquilo primario.

18f ft
CI
Nt?
NF 8r

lOtt

4FtLer
NkN

l8gg H
CI

I8uu cl

NF

N Br

N
COD

NJ
l8hh
- Cl

l8vv

LF
I1

107

l8ww CI

N: " F Br

H 18j j cl p cl, l8xx

14

0.ND

Br

0

-

i8kk l8y Hcl

N

NO

4FBr

NF Br NC)

fŁfl
H

0 l8zz

NN(Ler
Br

HN

H l8aa
CI

I /_./N4F

FBr

a
Br

10-

H

l8n 18bb
cl

ri

CHNN

Br

HN NJ

109

Æcido 6- (4-Cloro -2-metil-Z.nilaaino) -1-fluoro-3-oxazol-5-
i3.tetil-311-b.nzoiuiidazol-5-carboxil.icO cici.opropi]atoxi-
aMda (18ggg)

Æcido 6- (4-Cloro -2-metil-fenilamino) -7-fluoro-3- (2-
oxo-etil) -3F1-benzoimidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-
arnida (0,020 g, 0,046 mmol) se disuelve en metanol (2 niL)
Se agregan carfbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmol) y 1-isocianometariosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmol). El precipitado de la reacción se mezcla a reflujo
durante 16 horas bajo N2, luego es concentrado bajo presión
reciucida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se
vierte en un ernbudo de separación y se lava con agua y
saintuera. Las capas acuosas coinbinadas son extraidas con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo
combinadas se secan (Na2SO4,) y se concentran bajo presiôn
reclucida. El sólido resultante se purificó mediante
cromatografia flash (lavando con 15:1 cloruro de metileno
:metanol) para proclucir 0,011 g (50%) del producto
deseado. MS APCI (+) rn/z 470, 472 (modelo M+, Cl)
detectado; 1H NMR (400 MHz, CDCI3) i 10,51 (br s, 1B), 8,07
(s, 1R), 8,02 (s, iN), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, IN), 7,15 (ci, lH), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, Iii), 6,11 (br a, iN), 5,45 (a, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, IN), 0,49 (m, 2H), 0,20 (in, 2H). 19FNMR (376 MHz, COd3) -134.54 (s).

Ejea1plo 25

Cr 0 CI

N F I:t:LBr

à cido 6- (4-Brcuno-2-cioro -f.nil.am.ino) -7-fluoro-3- (3-ozo-3-piro1idin-1-i1-projiL) -38-bnzoimidazol-5carboz&3.ico cia3oprłpilm.tox.i-ainida (19hi)

Paso A: ester metilico del Acido 6-(4--Bromo-2--cloro -
fenilamino)-3-(2-tert-butoXicarboflil-etil)-7-flUOrO-3H benzoimidazol-5-carboxiuico

ester metluico del Æcido 6-(4--Bromo-2--cloro -
fenilarnino) -7--fjuoro-3H-benzoimidazol-5-carboxiuico 8b (0,50 g, 1,25 nmtol) se disuelve en DMF (8 ml) bajo N2 y K2CO3 (0,26 g, 1,88 mrnol) se agrega seguido par acrilato de t-butilo (1,84 ml, 12,54 rnmol). La mezcla de la reacción
se calienta a 90 °C mediante mezclado. Luego de 4 h, la
mezcla de la reacción se enfria a rt y se diluye con
acetato de etilo. La capa orgenica se lava con agua (3x)
y salmuera, se seca (Mg804) y se concentra bajo presión
reducida. La purificación mediante cromatografia flash
lavada con wit 19:1 cloruro de metileno:acetato de etilo proporciona 0,41 g (62%) del producto deseado.

A4
III

Paso B; ester metilico del Æcldo 6-(4--Sromo-2-cloro -
fenilamino) -3- (2-carboxi-etil) -7--fluoro--3H-benzoimidazol-5-carboxilico TFA sal

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro -
fenilamino) -3-- (2-tert-butoxicarborlil-etil) -7--f luoro-3H-benzoimidazol-5-carboxilicO (0,050 g, 0,095 rnmol) se
disuelve en cloruro de metileno (0,5 ml) y se agrega TFA
(0,5 ml). Luego de 45 min, la mezcla de la reacción se
concentra hasta que se seca para proporcionar 0,49 g (88%)de producto deseado LC/MS ESI (+) m/z 472, 470 (modelo M+ Br) detectado; ’H NMR (400MHz, DMSO-d) D. 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 11-1), 8,13 (s, 111), 7,64 (d, 1H), 7,29 (dd, 1U), 6,45 (dd, 114), 4055 (t, 21-i), 2,89 (t, 214).

Paso C: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo--2-cloro - fenilamino) -7-fluoro-3- (3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-

benzoimidazol-5-carboxilico

La solución de ester metilico del Æcido 6-(4-bromo-2--
cloro -fenilamino) -3- (2-carboxi--etil) -7-fluoro-314-
benzoimidazoLL-5-carboxllico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,8
niL) se agrega HOBt-1420 (24 mg, 0,16 rnmol), Et3N (0,043 niL,
0,31 nimol), pirrolidina (0,011 niL, 0,13 nunol), y EDCI (34
mg, 0,18 nirnol) a rt. La solución resultante amarilla se
mezcla 16 h a rt. La mezcla de la reacción se diluye con
EtOAc y agua, se lava con NH4C1 saturado acuoso, salmuera,
NaHCO3 saturado acuoso, y salmuera. La capa orgÆnica se

112

seca sobre MgSO4, se filtra, y se concentra in vacuo para
proporcionar un material crudo que es purificado por
cromatografia flash (3% MeOH en CH2C12) para proporcionar 45
rag (67%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 523, 525
(modelo M+p Br) detectado.

Paso D: cido 6-(4-Bromo-2--cloro -fenilamino)-7-fluoro-3-
(j-oxo-j-p1rro11Q1fl-i-iL-PrQPJ - carboxilico

A una solución de ester metilico del Æcido 6-(4-
bromo-2-cloro -fenilamino) -7--f luoro-3- (3-oxo-3-pirrolidiri-
1-il-propil) -3H-benzoimidazol-5-carboxilico (41 mg, 0,079
mmol) en T1-IF/h20 (1,5 mL/0,75 mL) se agrega 0,20 mL (0,20
moi de 1 N acuoso LiOB a rt. La soluciOn resultante se
mezcla 16 h. La mezcla de la reacción es acidificada eon
1 N acuoso HC1 (pH 2 a 3) y se diluye con EtOAc. La capa
orgÆriica se seca sobre MgSO4, se filtra y se concentra in
vacuo para proporcionar un producto crudo (42 mg) que es
directamente utilizado sin rnÆs purificación.

Paso E: Æcido 6-(4--Bromo-2--cloro -fenilamino)-7-fluoro--3-(3-oxo--3-pirrolidin-1-il-propil) -3H-benzoimidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-amida 18hhh

El compuesto del titulo se prepara desde Æcido 6-(4-
brorno-2-cloro -fenilamino) -7-fluoro-3- (3-oxo-3-pirrolidin-
1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carbOXuliCo y hidrocloruro

113

S

de o-ciclopropilmetil-hidroxilaflhina mectiante procedimieritos de union edscritos en el Paso A: MS APCI (+) m/z 578, 580 (modelo M+, Br) cletectado; 1}1 NNR (400 MHz, DMSO-d6) p 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 111), 7,76 (s, lI-I), 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, 2W, 1,83 (in, 2W, 1,76 (m, 2H), 1,06 (in, 1M), 0,49 (m, 2Fi), 0,22 (in, 2W; ’9F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -432,94 (s, iF).

Ejemplo 26

Los siguientes compuestos se preparan mediante mØtodos similares a aquellos descritos en Ejemplo 25 utilizando ester metilico Sb y las amirlas apropiadas:

H
H

W,6

i8kk

k q N
I NH NH

l8jj HHCI

ON
F Br

114

Ejemplo 27

Æcido 6- (4-’Bramo-2-cloro -fenilamiDo) -7-fluoro-3-(t.trabidro-pirafl-2i11*etil) -3U-bnzoiaiduol.-5-carbozilico (2-iidrox.i-stoxi) -aaida (lip)

Paso A: ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo--2--cloro -
fenilamino) -7--fluoro--3- (tetrahidro-piran--2-ilmetil) -31-i-benzoimidazol-5-carboxilico Lig

ester znetllico del âc–do 6-(4-Bromo--2--cloro -
fenilamino) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbOXiliCo Sb
(0,25 g, 0,63 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5
xnL). 2-Bromometil-tetrahidro--piran (0,34 g, 188 mmol) y
carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmol) se agregan la
mezcla de la reacciOn y se mezcla a 60 °C durante 12 horas
bajo N2. La mezcla de la reacción es vertida en un embudo
de separación, diluida con acetato de etilo y agua y las
capass son separadas. La capa de acetato de etilo Se lava
con agua y salmuera, se seca (Na2504) y se coricentra bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con dietil Øter para producir un filtrado sólido amarillo (N3 regioisómero mediante NMR) y un filtrado amarillo
(mezcla de Ni y N3 regioisómeros mediante NMR). Los
sólidos son reunidos y lacados con dietil Øter para

115

producir 0,12 g (37%) del producto puro deseado N3
regiosomØrico como un sólido amarillo pÆlido. MS ESI (+)
m/z 496, 498 (modelo M+, Br) detectado.

Paso B: Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro -fenilamtho)--7-fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2-ilmetil) -3H-benzoimidazol-5-carboxiliCO].lr

ester metilico del Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro - fenilamino) -7--fluoro-3- (tetrahidro-piran-2-ilmetil) -31-i-- benzoimidazol-5-carboxIlico Llq se 5uspende en 4:1 tetrahidrofuran/agua (2.5 niL) y se agrega 1 H LiQI-I acuoso
(2,5 niL). Luego de mezclar a temperatura antbiente durante
16 horas, la mezcla de la reacción es homogØnea y se
completa la reacción. La mezcla de la reacción se enfria
a 0 °C, Se diluye con aqua y 2 H HC1 acuoso so agrega
gota a gota hasta que el pH do la solución es 1-2, en
dicho tiempo pasa a ser suspension. La mezcla do la
reacción es vertida en un ernbudo de sepraciOn y se diluye
con acetato do etilo /tetrahidrofuran y agua y las capasas
se separan. La capa acuosa so extrae con acetato do etilo Las capas orgÆnicas combinadas son lavadas con salmuera,
secadas (NR2504) y so concentradas bajo presión reducida
para producir 0,11 g (100%) del producto puro deseado come
un sOlido blanco. MS ESI (+) m/z 482, 484 (modelo M+, Br)

detectado.

116

Paso C: Acido 6-(4-Bromo-2-c1oro -fenilamino)-7-fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2-illflet–1) -3H--benzoimidazol-5-carbOXuliCO (2-viniloxi-etoxi) -amida 113

El Æcido 6- (4-Bromo-2-cloro -fenilamino) -7--fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2-ilmetil) -3H-benzoimidazol-5-carboxilico
hr (0,11 g, 0,23 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida
(2 mL). HOBT (0,037 g, 0,27 mmol) y se agrega trietilamina
(0,094 mL, 0,68 mmol). Luego se agrega 0-(2--viniloxi-
etil)-hidroxilarnina (0,028 g, 0,27 mmol) y EOCI (0,56 g,
0,29 mmol) y el precipitado de la reacción se mezcla a temperatura atithiente bajo N2 hasta que HPLC musetra
completa la reacción (2-3 dias) La mezcla de la
reacción es veritida en un embudo de separaciôn, diluida
con acetato de etilo y agua y las capasas se separaran.
La capa de acetato de stilo es lavada sucesivamente con
NH4C1 (2x) acuoso saturado, salmuera (lx), bicarbonato de sodio saturado acuoso (2x), aqua (lx), y salmuera (lx),
secada (Na2SO4) y se concentra bajo presión reducida. EL
sólido resultante es purificado mediante FCC (lavando con
15:1 cloruro de metileno:metanol) para producir 0,039 g
(79%) del producto puro deseado como un sOlido blanco. MS
ESI (+) mfz 567, 569 (modelo M+, Br) detectado.

Paso D: Acido 6-(4-Bromo-2-cloro -fenilamino)-7-fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2--ilmetil) -3H-benzoimidazol-5-carboxllico (2-hidroxi-etoxi) -amida lip

117

El Acido 6-(4-Bromo-2-Cloro -fenilamino) -7-fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2-ilmetil) -3H-benzoimidazol-5-carbOXiliCO
(2-viniloxi-etoxi)-amida 11 (0,039 g, 0,069 mmol) Se
disuelve en etanol (2 rnL) y se agrega 2 M 1-IC1 (200uL)
acuoso.. La mezcla de la reacción se mezcla a temperatura
anthiente durante 30 rninutos. La mezcla de la reacciôn se
diluye con aguay luego se neutraliza con 2 M NaOH (-200
uL) acuoso hasta un pH 7 y se concentra bajo presión
reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo and salmuera en un embudo de separación y las capasas Se separaran. La capa de acetato de etilo se seca (Na2504) y
se concentra bajo presión reducida para producir 0,034 g
(91%) del producto puro deseado como un sOlido de color
blanco. MS ESI (+) m/z 5410 543 (modelo M+, Br) detectado;
’1-I NMR (400 MHz, CO30D) p 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49
(ci, 1H), 7,18 (dd, ill), 6,40 (dd, 1H), 4,40 (dd, modelo A
de ABX, 1H), 4,28 (dd, modelo B de ABX, 1H), 3,92 (m,
modleo X de ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m,
iR), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30 (ru, 1H). 19F NMR (376 MHz, CD30D) -134,87 (s).

Ejampio 28

Los siguientes compuestos se preparan mediante mØtodos sirnilares a los descritos en el Ejemplo 27 utilizando el apropiado ester metilico y agente de alquialción (Paso A) y la apropiada hidroxilamina (Paso C).

118

lit HO-)0.N 0
N

N’"fF Br

lix HO0iI 0
H F

I

N_(

N I F Br

o

ilu HO,0i1 0

IC-,

N F Br

fly H0,YOJ1 F

Nj F Br

0:?

liv -

H Cl

- N: F

liz OH f
0

HN-Y ’N F
:?N

\--N

1 1wilaa

F CI

Cl

- N

F Br
7:fN
N

Ejeupio 29

Æcido 6- (4-Bromo-2-coro-f.nilam.to) -7-fl.uoro-3- (2-

. tan.suonUetl) -311-b.uzoim4azo.Z-5-caxboxilico

cc1opropi1m.toxi-amida (11.bb)

119

Paso A: metil ester del Æcido 6-(4-Brorno-2-cloro-
fenilamino) -7-fluoro-3- (2-metanesulfonil-etil) -.3H-
benzoimidazol-5-carboxIlico 11cc

metil ester del Æcido 6-(4-Bromo-2-clorO-fenhlamiflo) 7-fluoro-3FI-benzoimidazo1-5-CarbOXiliCO Sb (1,55 g, 3,89
mmol) se disuelve en 15 ml DMF bajo 142. K2CO3 (0,70 g, 5,06
inmol) se agrega seguido de metil vinil sulfona (0,41 nil,
4,67 nimol). Luego de mezclar 16 h a temperatura antbiente,
la mezcla de la reacción con acetato de etilo y agua.
Las capas se separan y la capa orgÆflica se lava con agua
(3x) y salmuera. Los lavados acuosoS cornbinados se extraen
con acetato de etilo. Los extractos orqÆnicos combiriados
se secan (MgSO4) y se concentran. La purificación mediante
disoluciÆn del residuo en cloruro de metileno y la
precipitaciOn con dietil Øter, repetido varias veces
proporciona 1,16 g (59%) del producto deseado puro como un
sÆlido amarillo: MS APCI (+) m/z 506, 504 (Modelo M+ Br)
y 400, 398 (modelo M - metil etil sulfona Br).

Paso B: Æcido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilaminO) -7-fluoro-3-
(2-metanesulfonil-etil) -3H-benzoimidazol-5-ca rboxllico ciclopropilmetoxi-amida Zlbb

metil ester del Æcido 6-(4--Bromo-2-cloro-fenilamino)- 7-fluoro-3- (2-metanesulfonil-etil) -3H-benzoimidazol-5-- carboxilico 3.1cc estÆ sujeto a mØtodos previamente
descritos para proporcioflar Æcicio 6-(4-bromo-2--cloro-

120

fenilarnino) -7-fluoro-3- (2-metanesulfonil-etil) -3H-- benzoimidazol-5--CarbOXiliCO ciclopropilmetoxi-amida: MS APCI (+) m/z 561, 559 (Modelo M+ Br) y MS APCI (-) m/z 559, 557 (Modelo M- Br) detectado; 1M NMR (400MHz, DMSO-d6) 0,11,75 (s, 1H), 8,47 (s, iN), 8,04 (s, iN), 7,77 (s, iN), 7,62 (d, iN), 7,28 (dd, iN), 6,40 (dd, iN), 4,78 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,62 (d, 2I1), 3,07 (s, 3M), 1,02 (m, iN), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); ’9F NMR (376MHz, DMSO-d6) - 132,66 (s).

$jnp].o 30

Los siguientes compuestos se prepararon similarxnente utilizando el apropiado metil ester y aceptor Michael y mŒtodos descritos anteriormente.

lid

(L((L
o NATLF Sr

llj
V0

O$N’

I
fF

L
Br

Ile H

H I

ilk
k

HO 0

00 o

N F Br F Br

hf
f

NH2

N

pO

2L,L11-L1

C1

111
1
F Br

0 Br

I

121

hg 0 CI

him

0

VOLrL

0$,,-N’)F

LL
NCN(’F Br

hih I un 1-10 0

Br

0

NcjNN

F Br

(LL
Br

H2N
ON

. (L((L
HN’1F L,*LB

(6- (5-Awl"o- (.2,3, 4joxadiaxoL-2-il) -4-fXuoro--.2H-beizoiaidazo.l-5-LlJ - -amina (24a)

Paso A: Æcido 6- (4-Bromo--2-metil-fenhlamino) -7-fluoro-3H-be.rzzoimidazol-5-carboxulico hidrazida ZOa

metjl ester del Æcido 6-’(4--Bromo-2-metil-fenilamino)- 7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxilico 8* (0,051 g, 0,135 mmol) se suspende en EtOH (5 ml) y se agrega hidrato de

In

hidrazina (0,118 g, 2,023 mmol). La mezcla de la reacción
Se calienta al reflujo durante 16 horas. La mezcla de la
reacción se concentra baja presiôn reducida y se purifica
mediante FCC lavada con 97:3 acetato de etilo:MeOH para
proporcionar 0,041 g (81%) del producto deseado limpio
LC/MS ESI (+) m/z 378, 380 (Hodelo M+ Br) detectado.

Paso B: [6-(5-Ami-[1,3,4]oxadiaZOl-2-il)-4-flUOrOlH-

benzoimidazol-5-ilJ--(4-brOrflo-2-Ifletil-fŁflil)-ami.na 24’

Acido 6.-(4-Bromo-2-metil-fenilamino)-7-flUOto-3H-benzaimidazol-5-carboxilico hidrazida 20& (0,041 g, 0,109 mmol) se suspende en 1,4-dioxane (1,5 ml) y se agrega 36 Dl
de ur’ia solución 3 M bromuro cianógeno en cloruro de
metileno NaHCO3 (9 mg, 0.109 mmol) in agua (1.5 ml).
DespuØs de 16 horas, la mezcla de la reacción se
disuelve con agua y salmuera y se extrae con THF. Los
extractos orgÆnicos combinados se secan (Na2SO4) y se
concentran baja presión reducida. PurificaciOn mediante
FCC lavada con 98:2 acetato de etilo:MeOH proporciona 24
mg (55%) del producto deseado puro como un sólido amarillo
: LC/MS ESI (+) m/z 403, 405 (Modelo M+ Br) detectado;
’H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) 0 12,97 (s, 114), 8,42 (s, lH),
7,94 (s, 114), 7,74 (s, 114), 7,36 (s, 214), 7,33 (d, 114), 7,15 (d, 11-1), 6140 (bs, 114), 2,34 (a, 314).

123

EjpXo 32

. (6- (5-Amino-f2,3, 4JoxadtazoL-2-1) -4-fuoro-2.H-
b.nzoimdazoZ-5-ill - (4-c.Zoxo-2-mo1-t.nS1) -amlna (24b)

[6- (5-znino- [1,3, 4] oxadiazol-2-il) -4-fluoro-1M-
benzoimidazol-5-ill - (4-cloro--2-metil-fenhl) -amina 24b se prepara como Se describe en el Ejemplo 31 cornenzando con metil ester del Acido 6-(4-cloro-2-metil-fenilaiflino)-7-
f.luoro-3H--benzoimidazol-5-CarbOXilicO 8.. LC/MS ESI (+)
m/z 359, 361 (Modelo M+ Cl) detectado; ’H NMR (400MHz, DMSO-d6) 0,8,42 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H) 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,48 (bs, 1H), 2,37 (s, 3

Ejp10 33

NH2

HNFOBr _

(6- (5-mipo-(1,3, 4jozadiazo3.-2-L1.) -4-fluoro-1.H-
b.nzoiaiduol.-5-ilJ - (4 -hr o-2-cioro-fi) (24c)

124

[6 -(5-Amino-[1, 3, 4]oxadiazol-2-i1)-4-fluoro-1H-benzoixnidazoJ--5i11- (4-bromo--2-cloro-fenil) -amina 24c se
prepara como se describe en el Ejemplo 31 comenzando con
metil ester del àcido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-
fluoro-31-I-benzoimidazol-5-carboxilico 8). MS APCI (+) m/z
425, 423 (Modelo M+ r) and MS APCI (-)m/z 423, 421 (Modelo
M- Br) detectado.

Ejeaplo 34

NH2

. 6- (4-C2oro-2-moti2-i1w4n) -7-f1uo1?o-3H-benzoim.idazol-5-aaxbox.ilico Æcido hidrazzda (20b)
Æcido 6- (4-Cloro-2-metil-fenilamino) -7--fluoro-3H-
benzoimidazol-5--carboxilico hidrazida 20b se prepara coma
se describe en el Ejemplo 31, Paso A desde metil ester del
Æcido 6- (4-cloro-2-metil--fenilamino) -7-fluoro-3H-
benzoimidazol-5-carboxllico 8.. LC/MS ESI (+) m/z 334, 336
(Modelo M+ Cl) detectado; tft NMR (400MHz, IDMSO-d6) 013,09
(bs, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, IH), 8,17 (bs, 1M), 7,64 (bs, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (bs, 11-!), 4,49 (S, 2H), 2,23 (s, 311).

125

Ejemplo 35

OH

M

H4FOCI

5- (6- (4-C1oro-2-m.tLZ-fellil#1no) -7-fluoro-3H-b*nzomidazol-5-iZJ - [1,.3,4] oxadiazoL-2-ol (22a)

Acido 6- (4-Cloro-2-metil-fenilamino) -7-fluoro--3H-
benzoimidazol-5-carboxilico hidrazida 20b (0,050 g, 0,150 mmol) se suspende en PhMe (2 ml) y Se agrega una solución 20% fosgen en PhMe (0,24 ml, 0,45 mmol). La mezcla de la
reacción se mezcla al reflujo bajo N2 durante lh y luego
se enfria a rt. La mezcla de la reacciOn se enfria
mediante la adición de una mezcla 1:1 de THF y 10% MCi (20
ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con
THF (3x). La caps orgÆriica combinada se lavó con
salmuera, se secÆ (Na2504) y se concentraron bajo presión
reducida para proporcionar 54 mg (99%) del producto
deseado como un sólido amarillo: LC/MS ESI (+) m/z 360,
362 (Modelo M+ Cl) detectado; ’Fl NMR (400MHZ, DMSO-d6) p 12,64 (a, 114), 8,83 (s, IM), 7,88 (a, 114), 7,30 (a, 114), 7,20 (d, 11-1), 7,00 (dd, 1H), 6,38 (dci, 111), 2,30 (a, 3M).

126

E3.mplo 36

(d-CXoro-2-a.tiL-.afl.U) - (4-1uoro-6- (Z, 3, djoxadiazo.1-2-il-ZE-bnzoSmtdmso1.-5-LL) -and" (21a)

Æcido 6- (4-Cloro-2--metil-fenilamiflO) -7--f luoro-3H-benzoimidazol-5-carbOXIliCO hidrazida 20b (0,048 g, 0,144
mxnol) se suspende en 3 nil absoluto EtOFi y Sc agrega
HC(OEt)3 (0,60 ml, 3,54 mmol) seguido do pTsOWH20
catalitico. La mezcla do la reacción se calienta al

Sreflujo bajo N2. DespuØs de 2h, la mezcla de la reacción se enfria a temperatura ambiente y se concentra bajo
presión reducida. Purificación mediante cromatografia
flash (97:3 acetato de etilo:MeOH) proporciona 36 mg
(73%) de producto deseado como un sólido amarillo
brillante. LC/MS ESI (+) m/z 344, 346 (Modelo H-f Cl)
detectado; ’H NMR (400MHz, DMSO-d6) 013,10 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 11-1), 8,10 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,20
(d, 1H), 7,00 (dd, 111), 6,41 (bs, iR), 2,18 (a, 3H).

127

Ej.mplo 37

SF1
Me

HNFX3CI

5- [6- (4-C2.oxo-2-m ti1-fen.t3.*aino) -7-fluoro-3H-benzoi.midmzo1-5-i1J - (1,3, 4]ozadiazol -2-tiol (23a)

Æcido 6- (4-Cloro-2-metil--fenilamino) -7--f luoro--3F1-benzoimidazol-5-carboilico hidrazida 20b (0,050 g, 0,150 xnrnol) se suspende en 3 ml absoluto EtOFI y se enfria a 0 °C
bajo N2. CS2 se agrega(26 mg, 0,346 mmol) seguido de KOH (8
mg, 0,150 inmol). Luego de mezclar a 0 °C durante 30
la mezcla de la reacciOri se calienta al reflujo. DespuØs
de 3.5 h, la mezcla de la reacción se enfria mediante la
adición de aqua, seguido de la adición de acetato de
etilo y IN HC1. Las capas se separan y la capa acuosa se
extrae con acetato de etilo. Los extractos orgÆnicos
combinados se secan (Na2504) y se concentran bajo presióri
reducida para proporcionar el producto deseado como Un
sôlido amarillo: LC/MS ESI (+) m/z 376, 378 (Modelo M+ Cl
detectado; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) El. 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1M), 7,19 (s, 1FI), 7,12 (a, 1E), 6,98 (d, 1H), 6,29 (d, lI-I), 2,28 (a, 3H).

128

Ej.p10 38

HNJFOBr

Æcido 6- (4-Bromo-2-cloxo-fenil&i*.tho) 7-f2uoro-31-
benzoi.midazol-5-carbozLUco a.t.1amida (Jioo)
Æcido 6- (4-Broxno-2-cloro-fenilamino) -7f1uoro--3FI--
benzoimidazol-5--carboxilico lOc (0,029 g, 0,076 xnmol) se
disuelve en N,N-dimetilformamida (1,lmL). 1-lOST (0,016 g,
0,10 xnmol), trietLlamina (0,028 mL, 0,20 xnmol), metilamina
(0,059 rnL, 0,12 inmol, 2 M solución en tetrahidrofuran),
EDCI (0,019 g, 0,10 mmol) se agregan consecut ivamente a la
mezcla de la reacciôn a temperatura ambiente. La
solución se mezcla a temperatura ambiente durante 16
horas baja N2. La mezcla de la reacción se vierte en un
embudo separador y se diluye con acetato de etilo y aqua
y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se
lavó sucesivamente con NH4C1 (2x) acuoso saturado,
salmuera (lx), bicarboriato de sodio acuoso saturado (2x),
aqua (lx), y salmuera (lx), se secó (MgSO4) y se
concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se
purifica inediante FCC (lavando can 19:1 cloruro de
metileno:metanol) para proporcionar 0,013 g (42%) del
producto deseado puro. MS APCI (+) m/z 397, 399 (Modelo
M+, Br) detectado; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) i 8.76
(amplio s, 11-1), 8,69 (itt, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H),

129

7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, Iii), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2.75 (s
y s, 3H total, rotÆmeros amida). 19F NMR (376 MHz, OMSO-d6) -132,69 (s).

Ejemplo 39

Los siguientes compuestos se preparari utilizando rnØtodos similares a aquellos descritos anteriormente en el Ejemplo 38 utilizando el apropiado Æcido carboxilico y
amina. En esos casos que contienen dos funcionalidades
arnina, la amina apropiada protegida Boc se utiliza en la reacción de union y el grupo Boc es luego extraido en el paso final bajo condiciories norrnales de desprotecciOn TFA.

1p (’NH
0 N H

HN

I
F 11C

lluu H
N0

HN’1F ’CI

llqq
0

llvv H

N N0

HN F
HN F Br

llrr H

HN F ryL

llww

0N CI

HN/LTFLF Br

130

liss HN
LNO

Ii:5

llxx
0N

HN F or
HNFBr

litt)i H

HN’F L.,Lc,

Ejnp10 40

HO cl

1

M?,6
HN F Sr

(6- (4-’Brcmo-2-c1oro-eni2m.tro) -7-fluoxo-3H-benzoaidazo1’ 5-ill-ziotano.Z (10.)

etil ester del Æcido 6-(4--Brorno-2-cloro-fenilamino)-7-- fluoro-3H-benzoimidazcl-5-carboxllico Sb (1,06 g, 2,65 xnmol) se suspende en tetrahidrofuran (25 mL) y se enfria a
- 78 °C. Se agrega hidruro de aluxninio de litio (8,03 mL,
8,03 mmol, 1M solución en tetrahidrofuran) gota a gota a
la mezcla de la reaccióri. Luego de mezclar durante 10
minutos a -78 °C, la mezcla de la reacción se entibia a 0
° C y se convierte en uria solución homogØnea. La mezcla de
la reacción se mezcla durante 5 minutos a 0 °C y luego se
enfria nuevamente a -78 °C. La mezcla de la reacción se

131

enfria con Me08, diluido con sal de Rochellet, se entibia
a temperatura ambiente y se mezcla durante una hora. La
mezcla de la reacción luego 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 cornbinado se secan
(Na2SO4) y se concentran bajo presión reducida para
proporcionar 0,98 g (100%) del producto deseado puro como
un sólido axnarillo pÆlido. MS ESI (+) m/z 370, 372
(Modelo M+, Br) detectado

Ejeaplo 41

H4FÔB(

6- (4-Brc o-2-cZoxv-–enLZ"4o) - 7-fuoro-3H-benzo.imi.dazo1-5-
ca.r.baZdhido (10–)

[6- (4-Bromo-2-cloro--fenhlamirio) -7--fluoro-3E-- benzoimidazol-5-ilj-metanol 10. (0,96 g, 2,58 mmol) se
disuelve en tetrahidrofuran /acetona (1:1, 15 mL), y se
agrega Mn02 (2,24 g, 25,8 mmol. La mezcla de la reacción
se mezcla a 50 °C durante 10 horas baja N2. La mezcla de
la reacción se filtra a travØs de gel de silice y Se lava
con cloruro de metileno /metanol (10:1, 1 L). El filtrado
se concentra baja presiOn reducida para un pequeæo voiwnen

132

y se filtra a travØs de jeringa Acrodisc para extraer
pequeias cantidades de Mn02 que pasan a travØs del gel de
silice. El filtrado Se concentra bajo presión reducida y
el residuo se purifica mediante cromatografia flash
(lavando con 20:1 cloruro de metileno:metanol) para
proporcionar 0,81 g (85%) del producto deseado puro como
un sólido amarillo brillarite. MS ESI (+) m/z 368, 370
(Modelo M+, Br) detectado.

Ej.inplo 42

HO 0

H C1

I

N

"?6W (

1- (6- (4-Brno-2-c1oro-feriiLain-{no) -7-Iuoro-3-mtiZ-3H-bnzoiaidazoZ-5-ill -2-hidroxi -.tanon4 (lOg)

Paso A: 1-[6-(4-Brornc-2-cloro-fenilamino) -7-f1uoro-3-meti1-
3H-berizoimidazol -5-ill -2-metoximetoxi--etanol 10

A una solución de tributil-metoximetoximetil-stannano
(864 mg, 2,37 mmol, preparada mediante el procedimiento reportado en J. Org. Chem. 1988, 53, 4131) en THF (8 mL) a
- 78 °C se agregan -BuLi (0,94 mL, 2,35 mmol, 2,5 H solución
en hexano) Luego de mezclar durante 3 mm, uria solución
de 6- (4-bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3--metil-3H-
benzoimidazol-5-carbaldehido lOb (59 mg, 0,15 mmol) en THF (2 mL) se agrega a -78 °C. Luego de mezclar durante 40 mm

133

a -78 C, la reacción se enfrla con NM4C1 acuoso saturado
a -78 °C, se entibia a temperatura arnbiente, y se diluye
con EtOAc. La capa orgÆnica se lavô con salmuera, se
secó sobre M98041 se filtró, concentró, y se purificó
mediante cromatografía flash (1,5 % MeOH en CH2C12) para
proporcionar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI
(+) m/z 458, 460 (Moclelo M+, Br) detectado.

Paso B: l-[6-- (4-Brorao-2-cloro-fenilamino) -7--fluoro-3-rnetil-
3H-benzojLmidazol-5-il]-2-metcximetoxi--etanona lOj

Una solución de 1-(6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il) -2-metoximetoxi--etanol
Wi (44 mg, 0,096 mmol) y Dess-Martin periodinano (49 mg,
0,12 mmol) in CH2C12 (1.5 mnL) se mezcla durante 1.5 h a rt.
La mezcla de la reacción se disuelve con Øter (3 mL).
Se agrega NaHCO3 saturado acuoso (1 mnL) que contiene
tiosulfato pentahidrato de sodio (74 mg). El precipitado
resultante se mezcla durante 10 min y se diluye con
EtOAc.. La capa orgÆnica se lavó con Nai-1CO3 saturado
acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO4, se filtró, y se
concentró al vacIo para proporcionar un material crudo
que se purifica mediante cromatografia flash (1,5% MeOH en
CH2C12) para proporcionar el producto deseado (31 mg, 71%):
MS APCI (+) m/z 456, 458 (Modelo M+, Br) detectado.

Paso C: l-[6-(4--Bromo-2-cloro-fenilamino) -7--fluoro-3--metil-
3H-benzoimidazol-5-ilJ -2-hidroxi-etanona!Og

134

Una mezcla de 1-f 6-(4-bromo--2-cloro-fenilamtho)-7-
fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol--5-il] -2-metoximetoxi-
etanona 1.Oj (15 mg, 0,033 rnxnol), 10% I-IC1 acuoso (0,3 niL),
metanol (0,01 mL), y agua (0,05 mL) se mezcla durante 3
dias a rt. La mezcla de la reacción se neutraliza con
Nal-1CO3 acuoso saturado y se diluye con EtOAc. La capa
orgÆnica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, se
filtró, se concentró al vaclo, y se purificó mediante
cromatografia flash (105% MeOR en CH2C12) para proporcionar
el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (4-) m/z 412,
414 (Modelo M+, Br) detectado; 111 NMR (400 MHz, acetona
d6) i 8,64 (s, 111), 8,34 (s, 111), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d,
111), 7,31 (dcl, 1H), 6,59 (dd, 111), 4,94 (s, 211), 4,06 (s,
311); ’9F NMR (376 MHz, acetona -d6) -132,45 (s, IF).

Ejwpio 43

HjFóBr

1- (6- (4-Bzcmo-2-c1oro-eniZamxzo) -7-f1uoxo-3N-benzoimdazo1-5-ilJ-2-hidrozi-etanona (10k)

Paso A: 1-(6- (4-Bromo-2-c1oro-feni1amino) -7-fluoro-3H-’-
benzoiraidazol-5--ilJ-2-metoximetoxi-etanol 102

135

6- (4-Bromo-2-cloro-fenilarnino) -7-fluoro-3H-benzojmidazol-5-carbaldehido 10f se trata con tributil-metoximetoximetil-stannano de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 42, Paso A para proporcionar el
compuesto 1.01. MS APCI (+) m/z 444, 446 (Modelo M+, Br
detect ado.

I

Paso B: 1-16- (4-Bromo-2--cloro-fenhlamino) -7-fluoro--3H-
berizoimidazol-5-ilJ -2-metoximetoxi-etanona lOrn

A una solucion de cloruro de oxalilo (0,11 mL, 0,22
mmol) en CH2C12 (1 mL) a -78 °C se agrega DMSO (0,016 mL,
0,22 znrnol). Luego de mezclar durante 3 se agrega una
solución de 1-[6-(4-bromo-2--cloro--fenilamino) -7-fluoro-3H-
benzoimidazol-5-il} -2--metoximetoxi-etanol 1.01 (25 mg,
0,056 mmol) en cloruro de metileno (lmL). La soluciOn
resultante se mezcla durante 30 min a -78 °C. Se agrega
TEA (0,1 mL, 0,71 mmol). La mezcla de la reacción se
entibia lentamente a temperatura ambiente, se mezcla durante 5 min a temperatura ambiente, y se diluye con
agua y CH2C12. La capa orgnica se separó, se secô sobre
M9SO4, se filtró, y se coricentró para proporcionar el
producto crudo que es directamerite utilizado sin
purificación.

Peso C: 1-16- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3H--
benzc’imidazol-5-il]-2--hidroxi-etanona 10k

136

1-16- (4-Bromo--2-cloro-fenilainino) -7-fluoro--3E-benzoimidazol-5-il] -2-metoxiiuetoxi-etanona 10]n se desprotege de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 42, Paso C para proporcionar el compuesto 10k. MS
APCI (i-) m/z 398, 400 (Modelo M+, Br) detectado; 1H NMR
(400 MHz, CD30D) i 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d,
1H), 7,22 (dd, 1ff), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 28); 19F NMR
(376 MHz, CD30D) -133,96 (s, 1F)

Ejaunplo 44

H Cl

H4FÔBT

2- (6- (4 -B o-2-cloxo-fenUaii’i’o) -7-fLuoro-33-
benzolm.idmzo1-5-.UJ -2-etozL-tanona (10n)

Paso A: 1- (6- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3H-
benzoimciazo1-5-ii] -2-etoxI-etanol 100

A una solución de litiometil etil Øter en THF (6 mL)
(preparado desde 4,4’-di-tert-butilbifenilo (585 rag, 2,20 rnmol), Li (18 mg, 2,59 inmol), y EtOCH2C1 (0,20 mL, 2,05 rnxnol) mediante el procedimiento mencionado en Tetrahedron 1996, 52, 1643) se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-

137

c1oro-feni1amiro) -7-fluoro-3H-berizoimidazol-5--carbaldehido
10 (29 mg, 0.080 rnxnol) en THF (1 mL) a -78 °C. La
oluci6n resultante se inezcla durante 1 h y luego se
enfria con NH4C1 acuoso saturado a -78 °C, se entibia a
teniperatura ambiente, y se extrae con EtOAc. La capa
orgn–ca Se lavó con salmuera, se secó sobre Mg804, se
filtró, se concentrO al vaclo, y se purificó mediante
cromatografia flash (100% CH2C12 para 3% para 5% MeOH en
CH2C12) para proporcionar el producto deseado (15 mg, 44%):
MS APCI (+) m/z 428, 430 (Modelo M+, Br) detectado.

Paso B: 1-(6-(4--Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3H-
benzoimidazol-5--il) -2--etoxi-etanona iOn

EL titulo del compuesto se prepara desde 1-[6-(4-bromo-2--cloro-fenilamirio) -7 -fluoro--31i--benzoimidazol-5--il] -
2-etoxi-etanol lOo de acuerdo con el procedimiento
descrito en el Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcla de
la reacción no se trata con NaHCO3 saturado acuoso que
contiene tiosulfato pentahidrato de sodio MS APCI (+)
m/z 426, 428 (Modelo M+, Br) detectado; 1H NMR (400 MHz, CO30D) p 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 11-I), 7,51 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,57 (q, 2F1), 1,19 (t, 3H); 19F NNR (376 MHz, CD30D) -’133,.96 (s).

138

Ejnp10 45

HN Fl: LBr

1- [6- (4-Bro o-2-cZoro-fen.Uamino) - 7-fluoro-38-benzoLmidmzo1-5-111 -2-zrz.toxi-.tanona (20p)

1- [6- (4-Bromo-2-cloro-fenilarnino) -7-fluoro-3H-- benzoimidazol-5--il]-2-tnetoxi-etarona lOp se prepara desde 6- (4-bromo-2-cloro-fenhlamino) -7-fluoro--3H-benzoimidazol-5-carbaldehido lOf y litiometil metil Øter por los prQcedimientos descritos en el Ejemplo 44. MS APCI (+)
zn/z 412, 414 (Modelo M+, Br) detectado.

Ejeiaplo 46

HN F"6W

2-Benziloxi-l- (6- (4-bxcmo-2-cloro-fen.i3m1no) - 7-fluoro-3H-b.nzoi.aidaxol-5-iLJ -łtanona (ZOq)

Paso A: 2-Eenziloxi-i--[6- (4-bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-31i--benzoimidazol-5-ilJ -etanol lOr

139

A una solución de benziloximetillithiurn en TIff (2 rnL,
preparado desde n-Bu3$nCH20Bn (505 mg, 1.23 mmol) and n-
BuLl (0.49 niL, 1.22 mmol, 2,5 M solución en hexano)
mediante el procedimiezito inencionado en J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1481) se agrega una solución de 6-(4-bromo--2-cloro-fenilarnino) -7-fluoro-3H--benzoimidazol--5-carbaldehido
lOf (51 mg, 0.14 mmol) en THF (3 mL) at -78 °C. La
solución resultante se rnezcla durante 1 h at -78 °C. La

reacción se enfria con NH4CI acuoso saturado, y se
extrae con EtOAc. La capa orgÆnica is se secó sobre
M9SO4, se filtró, se concentró al vacIo, and se purifica
mediante cromatografia flash (100% CH2C12 to 3% MeOI-1 in
CFI2C12) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 68%):
MS APCI (+) m/z 490, 492 (Modelo M+, Br) detectado.

Paso B: 2-Benziloxi-1-[6- (4-bromo-2-cloro-fenilamino) -7-
fluoro-3H-benzoimidazol-5-ill--etanona

EL titulo del compuesto se prepara desde 2-benziloxi-
1- [6- (4-bromo--2-cloro--fenhlamino) -7-fluoro-31i-
benzoimidazol-5-ilJ-etanol lOr mediante ci procedimiento
descrito en ci Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcla de
la reacción no se trata con NaHCO3 saturado acuoso que
contiene pentahidrato tiosulfato de sodio: S APCI (+) m/z
488, 490 (Modelo M+, Br) detectado ’H NMR (400 MHz, CD30D)
p 9,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1FI), 7,51 (ci, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H);
’9F NMR (376 MHz, CD30D) -134,52 (s).

1443

S

10
C1

HN F t?Sr

2-(6- (4Br o-2cloro-f.nt24zI1no) -7--Eluoro-311-h.nzoid*zo1-5111 -2-iataneaulfonil-etanona (lOs)

Paso A: 1-(6- (4-Brojno--2-cloro-fenilamino) -7--fluoro--3H-
benzoimidazol-5-i23 -2-metanesulfonil-etanol lOt

A una solución do metil sulfona (65 mg, 0.68 mmol) en
TI-IF (1,5 mL) so agrega una solucióri de n-BuLi (0,27 mL,
0,68 mmol, 2,5 M soluciOn en hexano) a -78 °C. Luego de
mezclar durante 5 mm, se agrega HM’A (0,1 mL). Luego do
mezclar durante 10 min adicionales, se agrega una solucift
do 6- (4-bromo-2-cloro--fenilamino)-7-fluoro-3E-
benzoimidazol-5-carbaldehicto lOf (26 mg, 0,069 mmol) en
TI-IF (1 mL). La solución resultante se mezcla durante 1.5
h a -78 °C. La reacciOn se enfria con NH4CI acuoso
saturado, se eritibia a temperatura ambiente, y se diluye
con EtOAc. La capa orgÆnica Se lavO con agua, so secó
sabre M9504, so filtró, se concentrö al vaclo, y so purificó mectiante cromatografIa flash (3% Me011 en CH2C12)
para propor’cionar producto crudo deseado (31 mg, 96%) quo
so utiliza directamente sin purificación adicional: MS APCI (+) m/z 462, 464 (Modelo M+, Br) detectaclo.

141

fl

Paso B: 1-(6-- (4-Bromo-2--cloro--fenilamino) -7-fluoro-3H-
benzoimidazol-5-il]-2--nietanesulfonil--etanona lOs

EL titulo del compuesto se prepara desde 1-[6-(4-bromo-2-cloro--fenilamino) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il] - 2-metanesulfonil-etanol mediante ci procedimiento descrito en ci Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcia de
la reacción no se trata con NaHCO3 saturado acuoso que
contieri tiosulfato pentahidrato de sodio: MS APCI (+) zn/z 460, 462 (Modelo M+, Br) detectado; ’H NMR (400 MHz, acetona -d6) p 8,44 (a, 1H), 8,33 (a, 1M), 7,59 (a, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,00 (S, 1H), 3,15 (a, 3H); 19F NM (376 MHz, acetona -d6) -132,97 (a).

Ejiplo 48

[J

1-16- (4 -Bxo-2c.toxofen.U.wino) - 7-f1uoro-3H-h.nzoimidmzol-$-ilJ -*tano-1,2-dioX (lOu)

Paso A: 1- [6- (4-Bromo-2--cloro-fenjlamino) -7-fluoro--3H-
benzoiraidazol-5--il] -2-(isopropoxi---diruetil--silanil) --etanol

142

A una solución del reagante Grignard preparado desde
Mg y clorometil dimetilisopropoxi silano (Org. Synth. 1992,
69, 96) [4,4 mL, 3,26 mmol, soluciôn 0,74 M (basada en90%
de pureza)] en THE, se agrega una solución de 6-(4--bromo-2-
clara-fenilanilno) -7-fluoro--31i-benzoimidazol-5-carbaldehido
i.Of (200 mg, 0,54 mmol) en THE (1 niL) a -78 OC. Luego de
rnezclar durarite 1 h a -78 °C, la reacción se enfria con
NH4C1 acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa
orgÆnica se secô sabre MgSO4, se filtró, se concentró al
vacIo para proporcionar el producto crudo deseado que es
directamente utilizado sin purificaci6n1

Paso 13: 1-(6- (4-Bromo-2--cloro--fenilamino) -7--fluoro-3H-
benzoimidazol-5--i1J-etano-1,2-diol lOu

Al 1- [6- (4-bromo-2-cloro--fenilamino) -7-fluoro-3H--
benzoimidazol-5-il]--2- (isopropoxi-ctimetil-silanil) -etanol crudo lOv ein MeOH-THF (5 rnL-5 niL) se agrega KHCO3 (54 mg,
0,54 mmol), y KF (74 mg, 1,m27 mmol), y 30% H202 (0,20 ML)
acuoso en rt. Luego de mezclar durante 3.5 h a temperatura
ambiente, la mezcla de la reacción se disuelve con aqua,
y se extrae con EtOAc. La capa orgÆnica se secó sabre
MgSO4, se filtró, se concentró al vaclo, y se purificó
mediante cromatografia flash (8% a 10 % MeOH en CH2C12)
para proporcionar el producto deseado (74 mg, 34%): MS
APCI (+) m/z 400, 402 (Modelo M+, Br) detectado; ’H NMR
(400 MHz, CD30ID).i 8,20 (s, 1H), 7,62 (arnplia s, 11-1), 7,47

143

(d, 1H), 7, 14 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,96 (t, 114), 3,64
(ni, 2H); 19 NMR (376 MHz, CD300) -136,87 (s).

Ej.tipi.o 49

OH CI

NLiF Br

[6- (4 -Bro o-2-cLoro-feni.iamino) - 7-fuoxo-3-m.tU-3H-bnzoimiduo.l-5-iL] -p.vLdin-2-11-a.tano1 (lOw)

A una soluciOn de 2-bromopiridiria (0,10 mL, 1,04
mmol) en THF (3 mL) a -78 °C se agrega n-BuLi (0,39 mL,
0,98 nimol, solución 2,5 M en hexano). Luego de rnezclar
durante 10 min a -78 C, se agrega una solución de 6- (4-
bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3-metil-3Y--
benzoimidazol-5-carbaldehido lOh (25 mg, 0,064 mnmol) en
THF (1 mL). El precipitado de la reacciÆn resultante se
mezcla durante 1.5 h a -78 °C, se enfria con NH4C1
acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgÆnica
se secó sobre MgSO4, se filtrô, se concentró al vaclo, y
se purificó mediante cromatografia flash (2,5% MeOFI en
CH2C12) para proporcionar el producto deseado (18 mg, 62%):

MS A?CI (+) m/z 461, 463 (Modelo M+, Br) ctetectado; 114

NMR (400 MHz, C130D) i 8,31 (d, 114), 8,16 (s, 114), 7,65 (rn,
314), 7,38 (d, 1H), 7,10 (rn, 1H), 7,00 (dd, 114), 6,11 (dd,

144

1H), 6, 05 (s, 111), 3,94 (s, 3M); 19F NMR (376 MHz, CD300) -
135,79 W.

Ejip10 50

HN4FO%Br

(4-Broxno-2-cloro-feniZ) - (4Luoro-6-ozaxo.L-5--11-19-
be zo1.aLdazoJ.-5-il) -.ana (lox)

Paso A: [6- (4-Bromo--2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3- (2-
metanesulfonil-stil) -3H--benzoimidazol--5--il]-metanol lOy

Smetil ester del Æcido 6-(4--Bromo-2--cloro--feni1amino)- 7-fluoro-3- (2-metariesulfonhl-etil) -3H-benzoimidazol-5-
carboxilico lice (0,300 g, 0,594 mmol) se suspende en una
mezcla de EtOM (6 ml) y se agrega THE’ (4 ml) bajo N2. NaBH4
(0,112 g, 2,97 rumol). Luego de mezclar durante aproximadamente 4 dias la mezcla de la reacción se enfria
mediante la adición de AcOH hasta que la mezcla do la
reacción alcanza pH 7. La mezcla do la reacción so
concentra hacia el secado bajo presión reducida y el
residuo es dividido entre acetato de etilo y agua. Las
capas Se separan y la capa orgÆnica se lava con aqua (3x),
salmuera, y so seca (Na2SO4) La capa orgÆnica so
concentra bajo presión reducida hasta que so forma un

145

precipitado blanco que se reürie inediante filtración para
proporcionar 0,225 g (79%) del producto deseado limplo:
LC/MS ESI (+) m/z 478, 476 (Modelo M+ Br) detectado.

Paso B: 6- (4-.Bromo-2--cloro-fenilamino) -7-fluoro-3- (2-
metanesulfc?nil-etil) -3H-benzoimidazol-5-carbaldehido lOz

(6- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro--3-- (2-metanesulfonil-etil)--3F1--benzoirnidazol-5-il)--metaflol by (0,050, 0,105 mxnol) se disuelve en 1:1 THF:acetona (2 ml) bajo N2 y se agrega Mn02 (0,046 g, 0,524 ramol) La mezcla
de la reacción se mezcla a temperatura ambiente durante
16 h, y luego a 55 °C durante 5 h. Se agrega Mn02 adicional
(0,046 g, 0,524 inmol) y el precipitado de la reacción se
mezcla 55 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción 56
concentra hacia el secado y el residuo se disuelve enlO:1
cloruro de metileno:MeOH. La soluciOn se filtró mediante
gel de silice lavado con 10:1 cloruro de metileno:MeOH..
EL filtrado resultante se concentra bajo presión reducida para proporcionar 41 mg (82%) de producto deseado como un sólido amarillo brillante.

Paso C: (4-Bromc’-2-cloro---fenil) - (4-fluoro--6-oxazol-5--il-
1H-benzoimidazol-5-il) -ainina lOx

6- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3- (2-metanesulfonil-etil) -3}1-benzoimidazol-5--carbaldehido bOz (0,025 g, 0,053 imnol) se suspende en MeOH (2 ml) y K2CO3

146

(0,015 g, 0,105 rtimol) se agrega seguido de tosilmetil
isocianida (0,011 g, 0,058 rnmol). La mezcla de la reacción
se calienta al reflujo baja N2 durante 16 h. Luego de enfriar, tosilmetil isocianida aciicional (0,011 g, 0,058 inmol) se agrega y la mezcla de la reaccióri se calentó al reflujo baja N2 durante 16 h. La mezcla de la reacciÆn se enfrió a temperatura arnbiente, se concentró baja presión
reducida y se ciisolvió en acetato de etilo La solución
orgÆnica se lavO con agua y salmuera. Los lavados
acuosos cornbinados se extraen con acetato de etilo. Los
extractos orgÆnicos cornbinados se secan (Na2SO4) y se
concentran baja presión reducida. Purificación mediante
cromatografia flash lavada con 20:1 cloruro de metileno
HeOH proporciona 4 mg (18%) de producto deseado lOx and 1
mg (4%) (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-
inetanesulfonil-etil) -6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il] -

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-f1uoro-6-oxazo1-5-il-lH-
benzoimidazol-5-il)--amina lOx. LC/MS ESI (+) m/z 409, 407
(Modelo M+ Br) detectado; ’H NM1 (400MHz, MeOH-d4) U 8,33
(s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (bs, 1M), 7,51 (d, 1R), 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H).

(4-Bromo-2-cloro-fenhl)-[4-fluoro-1- (2-metanesulforiil-
etil) -6-oxazol-5--il--1H-benzaimidazol-5-il) -amina. LC/MS ESI (4-) m/z 515, 513 (Modelo M+ Br) detectado; ’H NMR (400MFIz, MeOH-d4) U 8,39 (s, 1H), 8,28 (5, IN), 8,03 (s,

147

OM

1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (in, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 2Ff), 2,99 (s, 3Ff), 1,18 (t, 2Ff).

Ej*pio Si.

HN

H Cl
I

N,,(:
HN F Br

(4-Broao-2-c1oro-n1) - (4-fluoro-6- (30-J.mLdmzo2-4-12) -28-- benzoi.midazo.Z-5-111 -amira (lOaa)

Paso A: (4-Eromo-2--claro--fenil) -(4-fluoro---1- (2-metanesulfonil-etil) -6-[4- (tolueno-4-sulfonil) -4,5--dihidro
- oxazol-5-ilj-1H-benzoimidazol-5-111--amina lObb

6- (4-romo-2-cloro-feni1amino) -7--f luoro-3- (2-metanesulfonil-etil) -3H-benzoimidazol--5--carbaldebido lOx
(0,050 g, 0,107 inmol) se suspende en EtOFI (0,5 ml) bajo N2
y se agrega tosilmetil isocianida (0,020 g, 0,105 inmol) seguido de NaCN cata1itico(1 mg). Luego de 2 h, 2 in]. THF se agrega pars contribuir con la solubilidad. Luego de mezclar durante 16 h a temperatura ambiente, se agrega un segundo eguivalerite de tosilmetil Isocianida (0,020 g, 0,105 jumol). Luego de 8 h, is mezcla de is reacciÆn se concentra bajo presiÆn reducida y es utilizada como en is siguiente reacciôn: LC/M$ ESI (4-) m/z 671, 669 (Modelo M+ Br) detectado.

148

Paso B: (4-Bromo-2--cloro--fenil) -(4--f1uoro-6- (3H-imidazol-
4-il) -1H-benzoimidazol-5-ilJ--anzina lOam

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-{4-fluoro--1- (2-metanesulfonil-etil)-6-[4-(tolueno-4-sulfonil)-4,5--dihidro --oxazol-5--il]- 1H-benzoimidazol-5--il}’-amina lObb (0,072 g, 0,107 inmol) se
trata con 2.4 ml de una solución 2,0 M NH3 en MeOH en un
tubo de presión sellado. La mezcla de la reacción se
calienta a 90 °C mezclando durante 20 h y se mezcla aun
inas a temperatura arnbiente durante 3 dias.. La mezcla de la reacción se envia a un frasco de fonda redondo y se
concentra bajo presi6n reclucida. Furificación mediante
cromatografía flash, dos veces, lavada con 10:1 cloruro de metileno:MeOH, seguido de trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y luego dietil Øter proporciona 3 mg (7%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) m/z 408, 406 (Modelo M+ Br) detectado; 111 NMR (400MHz, MeOH-d4) 0. 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, lii), 7,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1M), 7,05 (m, 1FI), 6,20 (dd, 1H).

Eap10 52

Acid* 6- (4-Brcmo-2-cloro-fn.tlamino) -7-cloro-3-metiLl-3H-
b*nzoiwidazoi-5-carbox.1ico (2-hLdrozi-etoz.) -maids (10cc)

’49

Paso A:.cido 3-Cloro-2, 4-difluoro--5-nitro-benzoico 21

Æcido 3-Cloro-2,4--difluoro--benzoico].a (3.00 g, 15.6 mmol) se agrega a la solución mezclada de H2SO4 (16 ML)
conceritrado y âcicio nitrico (0,85 inL, 20,3 mmol). DespuØs
de tres horas se forma n precipitado. La pasta amarilla se
vierte en agua helada (100 niL). La mezcla acuosa se
extrae con dietil Øter (3x). Los extractos orgÆnicos Se
secan (Na2504) y se concentran bajo presión reducida para
proporcionar 3050 g (95%) del producto deseado limpio
como un sólido amarillo pÆlido

Paso B: joido 4-Amino-3-c1oro-2--f1uoro--5-nitro-benzoico 31

Una soluciOn de hidrôxido de amonio (6,88 g, -30% en
agua, 58,9 mmol) se agrega a una solución Æcido de 3-cloro-2,4--difluoro-5--nitro-benzoico 2* (3.5 g, 14.7 mmol)
en agua (16 rnL) a 0 °C mediante mezclado. Una vez que se
termina la adición de hidróxido de amonio la mezcla de la
reacción se entibia a temperatura ambiente. DespuØs de 5
horas la mezcla de la reacción se enfria a 0 °C y HC1
concentrado es agregado cuidadosamente hasta que el pH de la mezcla de la reacción es casi cero. El sólido Se reüne
mediante filtración y se lava con agua y dietii. Øter. Los
sólidos son ilevados a un frasco de fondo redondo en MeOI-1 y
EtOAc y se concentrari bajo pres–On reducida para
proporcionar 2,96 g de un sólido amarillo. El filtrado

150

Se divide entre dietil Øter y agua y la capa orgânica se
lavó con sairnuera. Los extractos orqÆnicos cornbinados
se secan (Na2SO4) y se concentran bajo presión reducida
para proporcionar 0,65 g del producto. Recuperado un
total de 3,61 g (104%) del producto deseado puro, se
realiza sin purificación adicional.

. Paso C: metil ester del Æcido 4-Amino--3-cloro-2-fluoro-5-
nitro-benzoico 4

A una solución mezclada de Æcido 4-ainino--3-cloro-2-
fluoro-5--nitro-benzoico 3* (3,61 g, 15,4 rnmol) en THF (30
mL) y MeOH (10 mL), Se agrega TMS diazometano (9,23 mL,
2,0 M solución en hexanos, 18,5 nmol). Luego de finalizar
la reacción, la rnezcla de la reacción se concentra
mediante evaporación con Æcido acØtico. El sôlido aceitoso recuperado es triturado con dietil Øter para proporcionar
1,51 g de un sólido amarillo. El filtrado se concentra y
se tritura con dietil Øter para proporcionar 0,69 g
adicional del sólido amarillo. Un total de 2,20 g (57%)del
producto deseado puro es recuperado.

Paso D: metil ester del Æcido 4-Amino-3--cloro--5-nitro-2-fenilamino-benzoico Sc

metil ester del Æcido 4-Amino-3--cloro-2--fluoro-5-
nitro-benzoico 4* (2,20 g, 8,84 mmol) se suspende en MeOJ-1
(9,4 mL) y se agrega anilina (3,22 mL, 35,4 mmol). La

151

mezcla de la reacción se calienta al reflujo con
mezclando bajo atmósfera de nitrógeno. DespuØs de 19
horas, la reacción se completa. Se agrega aqua destilacia
(3,22 niL) a la mezcla de la reacción y el reflujo continia
durante una hora. La mezcla de la reacciOn se enfria a 0
en un bato helado durante 20 minutes. La mezcla de la
reacción se filtró y se lavO con 3:10 aqua destilada
/MeOl-1 (65 mL total) y luego con MeOFI. El aólido se
disuelve con CH2C12 y se concentra bajo presión reducida
para proporcionar 2,40 q (84%) del producto puro deseado.
MS APCI (.-) m/z 320.3 (M-1) detectado.

Paso E: metil ester del Æcido 4,5-Diamino-3-cloro-2-
fenilamino-benzoico 6k’

metil ester del Æcido 4-Amino-3-cloro-5-nitro-2-
fenilarnino--benzoico 5a (0,50 g, 1,55 mmol) se disuelve en
2:1 EtOH/MeOH (15,5 mL). NH4C1 (15 niL) acuoso saturado,
polvo Zn (1,02 g, 15.6 inmol), y THF (10 niL) son
agregados. Luego de mezclar durante 20 horas, la mezcla de
la reacción se disuelve con CFI2C12/Ti-IF y agua. La capa
orgÆnica se lavó con aqua (3x). Los extractos orgÆnicos
cornbinados se secan (Na2SO4) y se concentran bajo presión
reducida. Los sólidos se trituran con Øter para
proporcionar 0,32 g (70%) del producto deseado limpia

Paso F: metil ester del Æcido 7-Cloro-6-fenilamino---3H--
benzoimidazo1-5-’carboxIlico lc

1)4

metil ester del Æcido 4,5-Diamino-3--cloro-2-
fenilarnino-benzoico 6b (0,32 g, 1,09 mxnol) y acetato de
formamidina (72 mg, 1,64 nimol) en EtOH (36 niL) se calientan
mezclando a BO 0C. Luego de 44 horas, la rnezcla de la
reacciôn se enfria a temperatura ambiente y se diluye con
EtOAc y se lava con aqua (3x), NaFJC03 saturado y
salmuera. Los extractos orqÆriicos combinados se secan
(Na2SO4) y se concentran bajo presión reducida para
proporcionar 0,33 g (99%) del producto limpio deseado como
un sólido. MS A’CI (+) m/z 302.3 (M+1) detectado.

Peso G: metil ester del Æcido 6-(4-Bromo-fenilamino)-7-- cloro-311-benzoimidazol-5--carboxulico 8g

metil ester del Æcido 7-Cloro--6-fenilarnino-3H-benzoimidazol-5-carboxilico 7a (0,327 g, 1,08 mmol) se disuelve en DMF (16 mL) y se agrega NSS (0,193 g, 1,08 nimbi) - DespuØs de una hora, la rnezcla de la reacción se
enfria mneciiante la adiciOn de NaHSO cuoo turc.
mezcla de la reacción es entonces dividida entre EtOAc/THF

y agua. La capa orgÆnica se lavó con aqua y sairnuera.
Los extractos orgnicos combinados se secan (Na2SO4) y se
concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado es
triturado con Øter para proporcioriar 0,225 g (54%) del
producto puro deseado. MS ESI (+) m/z 382, 384 (Modelo M+, Br) detectado.

I"

Paso H: znetil ester del Æcido 6-(4-Bromo--2--cloro-- fenilamino) -7--cloro-3H-benzoimidazol-5-carbox1lico XOdd

metil ester del Æcido 6-(4--Bromo-fenil amino) -7--cloro-
3H-benzoimidazol-5--carboxilico łg (0,225 g, 0,591 mmol) se
disuelve en DMF (2 mL) y se agrega NCS (79 mg, 0,591 mmol).
DespuØs de que NCS se encuentra en uris solución se agrega HCI concentrado (0,005 mL, 0,059 mmol). DespuØs de dos horas, se agrega bicarbonato de sodio, agua y NaHS03 a la mezcla de la reacción. Los sólidos se filtraron y lavaron
con agua y Øter para proporcionar 0,141 g (57%) del
producto deseado limpia como un sólido oscuro. MS APCI (-
m/z 414, 416 (modelo H-, Br) detectado.

Paso I: metil ester del ªcido 6-(4---Bromo-2-cloro-fenilamino) -7--c1oro--3-meti1-3H-benzoimidazol-5-carboxulico

. 10..
metil ester del Æcido 6-(4--Bromo--2-cloro-fenulamino)- 7-cloro-3H-benzoimidazol-5--carboxulico LOdd (0,141 g, 0,34 mmol), carbonate de potasio (0,141 g, 1,02 mmol), e iodometano (0,063 mL, 1,02 mmol) se disolvieron en
dimetilformamida (3 mL) DespuØs de 20 horas, is mezela de
la reacción se disuelve con EtOAc y se lava con agua
(3x), carbonato de potasio, y salmuera. La caps orgÆnica
se secô (Na2SO4) y Se concentró hasta un aceite marrón.
Los regioisórneros N3 y Ni aiquilados son seprados mediante
cromatografia flash (EtOAc) La recuperación de

154

regiosómero N3 aiquilado es 20,4 mg (28%). MS ESI
428, 430 (Modelo M+, Br) detectado.

Paso J: Æcido 6- (4-romo--2-c1oro-feni1amino) -7---cloro--3-
metil-3H-benzoimidazol-5-carboxilico 10Ef

rnetil ester del âcido 6-(4-Bromo--2-cloro--fenilamino)- 7-cloro-3--meti1-3H-benzoimidazo1-5-carboxi1ico 10.. (21 mg,
0,048 mmol) se disuelve en 2:1 THF/agua (1,2 mL) y se
agrega NaOH (0,190 mL, 1,0 M de solución acuosa, 0,190
mmcl). Luego de mezclar durante 4 horas la reacción Se
disuelve con agua y se acidifica hasta pH 2 mediante
adición de 1,0 M HC1. La mezcla se extrajo con 3:1
EtOAc/THF (3x), se secó (Na2SO4) y se concentró para
proporcionar rendimiento cuantitativo del producto deseado
come un sólido blanco. MS APCI (+) mhz 414, 416 (Modelo
M+, Br) detectado.

Paso K: Æcido 6- (4-Bromo-2--cloro--fenilamino) -7-cloro-3-
metil-3H-benzoimidazol-5-carboxllico (2-viniloxi--etoxi) -
amnida LOgg

Acido 6-(4--Hromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3--metil-
3H-benzoimidazol-5-carboxllico lOft (32 tug, 0,077 mmol), 0-(2-viniloxi-etil)-hidro xilamina (0,010 mL, 0,092 mmol),
HOBt (13 tug, 0,093 mmol), trietilamina (0,011 mL, 0,077
mmol), y EDCI (19 rug, 0,10 mmol) son disueltos en dirnetilformamida (1,0 mL) y se mezclan bajo atinósfera de

155

nitrógeno a temperatura ainbiente durante 24 horas La
mezcla de la reacción se disuelve con EtOAc, se lava con
agua (3x), 10% de carbonato de potasio (2x), cloruro de
amonio saturado, salmuera, se seca (Na2SO4), y Se concentra
bajo presión reducida para proporcionar 39 mg de 85% de
material puro. MS APCI (-) m/z 497, 501 (modelo M-, Sr)
detectado.

Paso L: AcIdo 6- (4-Bromo--2-cloro-fenilamino) -7-clo,ro-3-
metii-3H--benzoimidazol-5-carboxilico (2-hidroxi-etoxi) - amida 10cc

Se agrega Æciclo hidroclórico (0,78 rnL, 1,0 H solución acuosa, 0,78 mrnol) se agrega a una suspension de Æcido 6-(4-bromo--2-cloro-fenilamino) -7--cloro-3--metil-314--
benzoimidazol-5-carboxIlico LOgg (2--viniloxi-etoxi) -amida
(39 mg, 0,078 inmol) en MeOB (1 mL). DespuØs de una hora, la
mezcla de la reacción se neutraliza a pH 7 y se concentra
bajo presiOn reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na2SO4), y Se concentrari bajo presión reducida. La cromatografia flash (20:1 CH2C12/MeOH) proporcionar 9 mg (23%) del producto puro: MS APCI (+) m/z 473, 475 (Modelo M+, Br) detectado; ’H NMR
(400 MHz, CDC13) i 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d,
1H), 7,15 (dd, ifi), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H) 3,86 (in, 2H), 3,57 (in, 2H).

156

Ejeuiplo 53

H

HNCABf

6- (4-Bro o-2-cZoxo-feni1am{no) -3H-benzoi.azidmzol-5-caxbozLico (2-hidrox.t -etoxL) -amidm (XOhh)

El coinpuesto anteriormente mencionado se prepara de manera anÆloga al Ejexnplo 52 excepto que el Paso I es eliminado. MS APCI (-) m/z 457, 41 (modelo M-, Br)
detectaclo; 1H NMR (400 MHz, CD30i) la 8,40 (s, Ui), 7,85 (s,
1H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (dd, 1M), 6,21 (d, UI), 3,84 (in, 2H), 3,61 (in, 2H).

S

E.p10 54

c4o 6- (4-Brono-2-c2.oro- fen.t1mino) - 7-f1uoro-2-aeti1-3H-benzoimidazo2-5-crbozi.Lico (2-hidroxi-etozt) -awida (lOu)

157

Paso A: inetil ester del Æcido 4,5-Diamino-3-fluoro-2-
fenilamino-benzoico 6c

rnetil ester del Æcido 4-Araino-3-fluoro-5-nitro-2-
fenilamino-benzoico 26* (11,44 g, 37,48 mmol) se suspende
en etanol (400 mL) y formato de amonio (11,80 g, 187,0
mmol) y se agrega 20 % E’d(OH)2/C (10,00 g, 18,79 mmol). La mezcla de la reacción se mezcla a 95 °C bajo N2 durante 30
ininutos. La mezcla de la reacción se enfria a temperatura
ambiente y luego se filtra mediante Celite, enjuagando con
etanol. El filtrado se concentra bajo presión reducida
para proporcionar 9,63g (93 %) del producto deseado puro
como sólido pürpura/ rojo. MS ESI (+) m/z 276 (M+1)
detectado -

Paso 8: metil ester del Æcido 7-Fluoro-2-metil--6-feni.lamino-3H--benzoimidazo1--5-carboxulico 314

metil ester del Æcido 4,5-Diamino-3-fluoro-2-
fenilamino- benzoico 6c (0,20 g, 0,73 mmol) se suspende en
etanol (3 mL) y se agrega 5 M acuoso HC1 (1 mL., 5,00
mmol). La mezcla de la reacción se lieva al reflujo bajo
N2 y luego se agrega 2,4-pentanediona (0,150 mL, 1,45
rnmol). La mezcla de la reacción se mezcla al reflujo
durante 60 minutes. La mezcla de la reacción se enfria a
temperatura ambiente y se trata con NaHCO3 saturado
acuoso hasta que el pH de la mezcla de la reacción es pH 7 y luego se concentra bajo presión reducida hasta secado.

15$

El residuo se disuelve con acetato de etilo y aqua,
Se vierte en un embudo de separación y se separan las capas. La capa de acetato de etilo se lavó con sairnuera,
se secó (Na2SO4) y se concentró bajo presión reducida. El
residuo rojo es triturado con dietil Øter para
proporcionar a un sólido marrón suave y filtrado rojo. EL
sólido se reune y lava con dietil Øter para proporcionar
0,20 g (91 %) del producto deseado puro coma un sólido
marrÆn suave. MS ESI (+) m/z 300 (M+l) detectado.

Paso C: Æcido 6- (4-Bromc’-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-2-
metil-3H-benzoimidazol--5-carboxilico (2-hidroxi-etoxi) - amida 1011

metil ester del Acido 7-Fluoro-2-met–l-6-fenilamino-31-I--benzoimidazol-5--carboxilico 31a es convertido mediante brominación, clorinación, hidrólisis, union, y procedimientos de hidrólisis ya descritos para
proporcionar el producto deseado puro como un sólido color
blanco. MS ESI (+) m/z 457, 459 (Modelo M+, Br
detectado; 1H NMR (400 MHz, CD30D) p 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, iB), 6,41 (itt, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); 19F NMI. (376 MHz, CD30D) -135,84 (s).

41y
159

Ejaniplo 55

V0

HN1LF

â c4o 6- (4-Ciano-2-aetil-ten.t2.4no) -7-tiuoxo-3H-b.nzoimid.zol-5-carboxiUco ciciopropila.tioxi-am4a (Ujy)

Paso A: metil ester d1 Æcido 7-Fluoro--6--(4-iodo--2---metil-feri1amino) -1H--benzoimidazol-5-carboxulico 10jj
metil ester del Æcido 7-Fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzoimidazol-5-carboxilico la (1,47 g, 4,92 mmol) se suspende en mezcla 1:1 THF:MeQH (44 ml) y se enfria a -78
° C bajo atmósfera de nitrOgeno. Una solución de NIS (1,66
g, 7,39 mmol) en THF (2 ml) se agrega seguido de a MeOH (2
ml) solucion de TsOHH20 (1,87 g, 9,84 mmol). Luego de 30
minutes, la mezcla de la reacción se entibia a 0 °C y se
agrega 1 ml cloruro de metileno. La reacción Se entibia
lentamente a temperatura ambiente mezclando durante 16
horas. La mezcla de la reacciOn se enfria mediante la
adiciôn de 10% de solución Na2S204. La mezcla de la
reacción luego se diluye con agua y acetato de etilo y
las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato
de etilo. Los extractos orgÆnicos combinados se secan
(Na2504) y se concentran bajo presiOn reducida. EL sólido
recuperado se tritura con MeOH para proporcionar 1.45 g

160

(69%) del producto deseado puro: MS ESI (+) m/z 426 (M+l) detectado; MS ESI (-) m/z 424 (M-1) detectado.

Peso B: metil ester del ªcido 7-Fluoro-6-(4-iodo-2-metil-
fenilamino) - (2-trimetilsilanil-etoximetil) -benzoimidazol-5--
carboxIlico Wick

metil ester del Æcido 7-Fluoro-6-(4-iodo-2-metil-enilamino) -1i-1-benzoimidazol-5-carboxilico lOjj (0,200 g,
0,470 nmtol) se suspende en DMF (2 ml) bajo N2 y se enfria a
0 °C en un bafo de agua helada. Se agrega NaH (60% de
dispersiOn en aceite, 0,018 g, 0,470 inxnol). DespuØs de 10
la mezcla de la reacciórt se entibia a temperatura
ainbiente y se mezcla durante 30 Luego de enfriar a 0
se agrega SEMC1 (0,087 ml, 0,494 mmol) y la reacciOn se
entibia a temperatura ambiente mezclando durante la noche.
La mezcla de la reacción se enfria mediante la adición de
agua y salmuera. La mezcla de la reacción se extrae con
acetato de etilo. Los extractos orgÆnicos combinados se
lavan con agua y sairnuera, y se secan (MgSO4) y se
concentran bajo presiOn reducida. Purificación mediante
cromatografia flash lavada con 1:1 hexanos: acetato de
etilo proporciona 0,182 g (70%) del producto deseado
como una mezcla 1:1 de isOmeros Ni y N3 como una espuma
blanca.

16

Paso C: raetil ester del Æcido 6-(4-Ciano-2-metil-ferjjlamino) -7-fluora- (2-trirnetilsilanil-etoximetil) - benzoimidazol-5-carbQxIlico 1011

A una solución mezclada de de una mezcla de 1:1 de
isómeros N1:N3 de metil ester del ecido 7-fluoro-6--(4--
iodo-2-metil--fenilamino)--(2-trimetilsilanil-etoximetil)-
benzoimidazol-5--carboxilico 10 (0,060 g, 0,08 itrno1) en 1
ml DMF a temperatura anibiente bajo N2 se agrega dppf (2
mg, 0,004 inmol) seguido de Pd2ciba3 (2 mg, 0,002 mmol) y
Zn(CN)2 (8 mg, 0,065 rnmol) (Tetrahedron Lett. 1999, 40,
8193-8195). La mezcla de la reacción se calienta a 120 °C
durante 45 La mezcla de la reacción se enfria a
temperature ambiente y se enfria rnediante adición de 5 ml
de una mezcla 4:1:5 de sat NI-i4Cl:conc NH40H:agua La capa
acuosa se extrae con acetato de etilo Los extractos

 orgÆnicos coinbinados se lavan con agua (3x), salmuera
y se secan (MgSO4) y se concentran bajo presión reducida
Purificación mediante cromatografIa flash lavada con 1:1
hexanos:acetato de etilo proporciona 38 mg (77%) del
producto deseado como una mezcla 1:1 de isómeros Ni y N3:
APCI MS (+) mlz 455 (M+1) detectado.

Paso D: Æcido 6-(4-Cyano-2-metil-fenilamino) -7-fluaro- (2-
trimetilsilanil-etoximetil) -benzoiraidazol--5-carboxilico

162

Una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de metil ester del
Æcido 6- (4-ciano-2-metil--fenilamino) -7-fluoro- (2-
trimetilsilanil-etoximetil) -benzoimidazol-5-carboxllico 1013. (31 mg, 0,068 rnmol) is hidrolizada con hidróxido acuoso de sodio como se describió anteriormente para
proporcionar 26 mg (87%) del producto deseado

Paso E: Æcido 6- (4-Ciano-2-metil-fenilamino) -7-fluoro- (2-
trimetilsi1aril-etoximetil) -benzoiraidazol--5-oarboxIlico ciclopropilmetoxi-amida Uzz

Una mezcla 1:1 de isómeros N1;N3 de Acido 6-(4-ciano-- 2-metil--fenilamino) -7-fluoro-- (2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-’carboxilico 10am (26 mg, 0,059
rnrnol) es unida con EtDCI y hidrocloruo de ciclopropil metil
hidroxilamina como Se describió anteriormente para

40 proporcionar 28 mg (93%) del producto deseado: APCI MS
(+) rn/z 510 (M+1) detectado.

Paso F: Æcido 6- (4-Ciano--2-metil--fenilamino) -7-fluoro-3R--
benzoimidazol-5-carboxIlico ciclopropilmetoxi-amida flpy

A una pasta de una mezcla 1:lde isómeros N1:N3 Æcido 6-(4-ciano--2-inetil-fenilamino) -7-fluoro- (2-trimetilsilanil-
etoximetil) -benzoimidazol-5--carboxilico ciclopropilmetoxi-amida 11z (28 mg, 0,055 inmol) en 0.5 ml EtOH se agrega 0,5
MI 10% HC1. La mezcla de la reacción se calienta a50 °C
mezclando durante la noche (Whitten et al., JOC 1906, 51,

163

1891-1894). 0.5 ml 10% HC1 adicional se agrega y la
mezcla de la reacción se mezcla a 70 °C durante la noche.
La mezcla de la reacción Se erifria a temperatura ambierite
y so neutraliza a pH -8 con 1,5 ml IN NaOH.. La mezcla do
la reacción so extrae con acetato do etilo, se seca
(MgSO4) y se concentra bajo presión reducida para
proporcionar 14 mg (60%) of 90% del producto puro como una
mezcla de rotatómeros: MS ACI (+) m/z 380 (M+1) detectado;
MS APCI (-) m/z 378 (H-i) detectaclo; ’H NMR (400MHz, MeOM-
d4).i 8,41 (bs, 11-1), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (ci, 1ff), 6,51 (in, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3M), 0,98 (1H, in), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (ct, 1,5 1-i), 0,19 (d, 0,5 H).

H

Acid* 6- (4-Zthyu11-2-m.t11-f.ni1amino) -7--f.Luoro-3H-
h.uzo4mtdazo1-5-car.box111co cc1opropiIa.tox.i-amida flaaa

Paso A. Æcido 7-Fluoro-6-- (2-metil-4-trimetilsilaniletinil-
fenilamino) -3H--benzoimidazol-5--carbo.xllico
ci clopropilmetoxi-ainida 11bb

164

cido 7-Fluoro-6-(4-iodo-2-meti1-fenilaniino) -31-1-
benzoimidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-amida llccc
(0,025 g, 0,052 mmcl) se disuelve en 1:1
acetonitrilo/trietilamina (0,50 mL). Etinil-
trimetilsilano (0,013 mL, 0,092 rnmol), Pd(PPh3)2C12 (0,004 g, 0,006 minol), y Ciii (0,002 g, 0,011 mind) Se agregan consecutivamente y la mezcla de la reacción se mezcla a60
° C durante ihora bajo N2. La mezcla de la reacciOn se
enfria a temperatura ambiente y se concentra bajo presiôn
reducida. EL residue se purifica mediante FCC (lavanclo
con 20:1 clonuro de metileno:rnetanol) para proporcionar
0,020 g (87%) del producto deseacio.

Paso B: Æcido 6-(4-Ethynil-2-metil--fenilamino) -7--fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxulico ciclopropilznetoxi-amida 1aaa

Æcido 7-Fluoro-6- (2-metil-4-tnimetilsilanilethynil-
fenilamino) -3H-benzoimidazo1-5-carbox1lico ciclopropilmetoxi-amida 11)*b (0,020 g, 0,044 inmol) Se
disuelve en tetrahidrofuran (0,50 mL) y la solución de la
reacción se enfnia a 0 °C. TBAF (50 uL, 0,050 mmol, 1 H
solución en tetrahidrofuran) se agrega. La mezcla de la
reacciôn se entibia a temperatura ambiente y se agrega
TBAF (25 uL, 0,025 mmcl, 1 H solución en tetrahidrofuran).
La mezcla de la reacción se mezcla a 50 °C durante 2
horas bajo N21. La mezcla de la reacción se enfria a
temperatura ambiente, unas pocas gotas de H20 se agregan y se concentran bajo presiOn reducida. EL residuo se

165

purifica mediante FCC (lavando con 20:1 cloruro de
metilerio:metanol) para proporcionar 0,011 g (65%) del producto deseado puro MS AECI (-) rn/z 377 (M-1)
detectado; ’H NMR (400 MHz, CDC13) i 10,56 (amplio s, 1H),
8012 (s, 1H), 7,99 (a, 1H), 7,28 (a, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (broad, 1M), 3,70 (br a, 21-i), 2,96 (d, 1H), 2037 (a, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

La invención y la forma y proceso para realizarla y utilizarla, ahora descritos en forma clara, completa y concisa y con tØrminos exactos que permiten que cualquier experto en la materia pueda realizarla y utilizarla. Se entiende que la presente invención describe incorporaciones de la misnia y que las modificaciones puede realizarse sin
apartarse del alcance o espiritu de la invención como se
establece en las reivindicaciones.. Pare destacar

particularmente y distintivamente reivindicar el objeto de la invenci6n, se incluyen en la presente niemoria descriptive las siguientes reivindicaciones.

166

R

SE REVXNDXCA LO SIGUXENTE

1. Un compuesto de la formula

R1

NTI

y sales, profÆrmacos y solvatos de la misma farmacØuticarnente aceptables, caracterizada porque

es un enlace opcional, si uno y solo un nitrOgeno del anillo es enlace doble;

R’, R2, R9 y Rioson independientemente seleccionados de hidrOgeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR3, -C(0)R3,
- C(0)0R3, NR4C(0)0R6, -OC(0)R3, -NR4S02R6, -502NR3R4, -
NR4C(0) R3, -C (0)NR3R4, -NR5C (0)NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4, -NR3R4,

rA

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2 -C10 alquiriil, C3 -C10
cicloalguilo, C3 -CIO cicloalquiloalquilo, (0) j (C1 -C6 aiquilo), -S(0)j(CR4R5)m-arilo, arilo, ariloalquilo,

167

heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo,
heterocicliloalquilo, -O(CR4R5)m-arilo, -NR4(CR4R5)m-arilo,
0(CR4R5)mheteroarilo, -NR4(CR4R5)m--heteroarilo, O(CR4R5)m heterociclilo y -NR4(CR4R5)m-heterociclilo, donde cada aiquilo, alguenilo, aiquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uric a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno If ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -
NR4SO2R6, -SO2NRR4, -C (0) R3, -C (0) OR3, -OC (0) R3, -NR4C (0) OR6,
- NR4C (0) K3, -C (0) NR R’, -NR3R4, -NRC (0) NR R’, -NR5C (NCN) NR3R4,
- OR3, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,

40 C1-Ci0 aiquilo, C2 -C,() aiquenulo, C2 -C10 aiquinil, C3 -C10

heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo,
aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y

halógeno, cane, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,

169

NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo,
heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R’, R’’ y R’’’ se seleccionan independientemente de
hidrógeno, alguilo inferior, aiquenilo inferior, arilo y
ariloalquilo;

R’’" es seleccionado de aiquilo inferior, aiquenilo inferior, arilo y ariloalquilo; o

DOS cualesquiera de R’, R’’, R’" o R’’"I pueden tomarse junto con el Atomo al cual se unen para formar un anillo carbociclico, heteroarilo o Ieterociclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente sei.eccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo; o

y R4 puecien tomarse junto con el Ætomo al cual se unen para formar un anillo carbociclico, heteroarilo o heterociclico de 4 a 10 mieinbros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
independientemente seleccionados de halógeno, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NRSO2R, -S02NRR, -C(0)R, -C(0)OR, -OC(0)R, - NR’C(0)0R1’", -NR’C(0)R", -C(0)NR’R" SO2R", -NR’ R",

169

- NR’C(0)NP’ ’R", -NR’C (NCN) NR’R", -OR’, arilo, heteroarilo,
ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo; o

y R5 indepenclientemente representan hidrógeno o C1 -C6 alguilo; o

y R5 junto con el Ætoino al cual se unen forman un anillo carbocic2.ico, heteroarilo o he’terociclico de 4 a 10 mieinbros, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente
seleccionados de halOgeno, ciano, nitro, trifluorometilo,
difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R",
- SO2NR’R", -C(0)R", -C(0)OR’, -OC(0)R", -NR’C(0)OR", -
NRC (0) R", (0) NR’ R’, -SO2R’ ", -NR’ R", -NR’C (0) NR’ ’R", -
NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R6 es seleccionaclo de trifluorometilo, y

aiquilo, C3-C10 cicloalquilo, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo,
cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo
se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos independienteiuente seleccionados de oxo, halóqeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R", -SO2NR’R", -C(0)R’, -C(0)OR’, -OC(0)R’, -

170

NR’C(0) OR", -NR’C(0)R", -C(0)NR’R", -S02R", -NR’R’,
- NR’C (0) NR’ ’R", -NRC (NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo,
ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

es seleccionado de hidrôgeno, y

C1 -Co aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-Cio alguinil, C3 -C10
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroarIloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y
porción de heterociclilo se sustituye opciorialmente con
uno a cinco grupos indepenclieritemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorornetilo, difluoroinetoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6, -S02NR3R4, -C(0)R3, - C(0)0R3, -OC(0)R3, -NR4C(0)0R6, -NR4C(0)R3, -C(0)NR3R4, -
S02R6, -NR3R4, -NR5C(0)NR3R4, -NR5C (NCN)NR3R4, -OR3, arilo,
heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalguilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

W es seleccionado de heteroarilo, heterociclilo, -C(0)0R3,

- C(0)NR3R4 f -C(0)NR4OR3, -C (0) R40R3, -C (0) (C3 -CIO
cicloalquilo), -C(0) (C1 -C10 aiquilo), -C(0) (arilo), -
C(0) (heteroarilo) y -C(0) (heterociclilo), cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1-5 grupos independientemente seleccionados de

171

-NR3R4, -OR3, -R2, y

Cl-Clo aiquilo, C2 -CIO aiquenilo, y C2 -C10 aiquinil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de - NR3R4 y

R8 es seleccionado de hidrógeno, -SCF3, -Cl, -Br, -F,
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR3, -C(0)R3, -C(0)0R3, -NR4C(0)0R6,

- OC (0) R3, -NR4SO2R6, -S02NR3R4, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3 R4
- NR5C(0)NR3R4, -NR-’R4, y

C.-Cl aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2 -C10 aiquinil, C3 -C10
ci.cloalquilo, C3-C10 cicloalquiloalquilo, -S (0) (C1 -C6
aiquilo), -S(0)j(CR4R5)m--arilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo,
heterocicliloalquilo, 0(CR4R5)m-arilo,
0 (CR4R,5),-heteroarilo, -NR4 (CR4R5),,-heteroarilo, (CR4R5)1
heterociclilo y -NR4(CR4R5)m--heterociclilo, donde cada aiquilo, alquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo y porciÆn de heterociclilo se sustituye
opcionalmente con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluoroinetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, - MR4SO2R6, -SO2NR3R4, -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)R3, -NR4C(0)0R6,

- NR (0) R, -C(0)NR3 R4, -NR5C (0) NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4,
- OR3, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

172

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

j es 1 o 2.

2. Un compuesto de la formula

R

y sales, profÆrmacos y solvatos de la misma farmacØuticamente aceptables, caracterizada porque

es un enlace opcional Si uno y solo un nitrógeno del anillo es enlace doble;

y R10 son indeperidientemente seleccionados de hidrOgeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorontetoxi, trifluorometoxi, azido, -OR3, -C(0)R3,
- C(0)0R3, NR4C(0)0R6, -OCO)R3, -NR4502R6, -SO2NR3R4, -
NR (0) R, (0) NRR4, -NRC(0) NR3R4, -NR5C (NCN)NR3R4, -NR3R4,

VA

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-CjO aiquinil, C3 -C10
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, -S (0) (Cj-C aiquilo), S(0)j(CR4RS)m*arilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo,

’73

heterocicliloalquilo, -O(CR4R5)-ari1o, -NR4(CR4R5)--ari1o,
0 (CR4R5),-heteroarilo, -NR4 (CRY).-heteroarilo, 0 (CR4R5)m heterociclilo y -NR4(CR4R5)m-heterociclilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -
NR4SO2R6, -S02NR3R4, -C (0) R3, -C (0) OR3, -CC (0) R3, -NR4C (0) OR6,
- NR4C (0) R3, -C (C) NR3R4, -NR -NR5C (0) NR R’, -WR5C (NCN) NR3R4,
- OR3 arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R3 es seleccionado de hidrógeno, trifluorometilo, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2 -C10 aiquinil, C -C10
cicloalquilo, C -C10 cicloalquiloalguilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y
porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con
uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halOgeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R", -SO2NR’R’, -C(0)R’, - C(0)OR’, -OC(0)R’, -NR’C(0)OR", -NR’C(0)R’, -C(0)NR’R", -
SR’, -S (0) R’ ’ ’ ’, -S02R’’’’, -NP’ R’, -NR’ C (0) NR’ ’R’’’, -
NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo,
heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

174

R’, R" y W’’ se seleccionan independientemente de
hidrógeno, aiquilo inferior, aiquenilo inferior, arilo y ariloalquilo;

R’’’’ es seleccionado de aiquilo inferior, alquerzilo inferior, arilo y ariloalquilo; o

DOS cualesquiera de R’, R’’, P’"I o R’’" pueden tomarse junto con el Ætomo al cual se unen para formar un anillo carbociclico, heteroarilo o heterociciico cle 4 a lu miembros, cada uno de los cuales es opcionalniente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluororuetoxi, azido, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalguilo, heterociclilo, y heterocicliloalguilo; o

y R4 pueden tomarse junto con el Ætomo al cual se unen para forinar un anillo carbociclico, heteroarilo y heterociclico de 4 a 10 miernbros, cada uno de los cuales es opcionalrnente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorornetibo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R", -S02NR’R", -C(0)R’, -C(0)OR’, -OC(0)R’, - NR’C(0)OR", -NR’C(0)R", -C(0)NR’R", -S02R", -NR’R’,
- NR’C(0)NR"R", -N1’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo,

’75

ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterocicliloalquilo; o

heterociclilo, y

R4 y R5 independientemente representan hidrôgeno 0 Cl-C6 aiquilo; 0

y R5 junto con el Ætomo al cual se unen forman un
anillo carbociclico, heteroarilo 0 heterociclico de 4 a 10 miernbros, cada uno de los cuales es opcionalmente ustituido con uno a tres grupos independientemente
seleccionados de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo,
difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -NR’SO2R",
- 502N’R", -C(0)R’, -C(0)OR’, -OC(0)R’, -NR’C(0)OR", -
NR’ C (0) R", -C (0) NR’ R", -SO2R" ", -NR’ R", -NR’ C (0) NR" R", NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo; R6 es seleccionado de trifluorometilo,

C1 -C10 aiquilo, C3 -C10 cicloalquilo, arilo,
ariloalquilo, heterarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo,
cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo
se sustituye opcionalxnente con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R", -S02NR’R", -C(0)R’, -C(0)OR’, -OC(0)R’, -
NR’ C (0) OR", -NR’ C (0) R", -C (0) NR’ R", -S02R", -NR’ R’,
- NR’C(0)NR"R", -NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo,

176

ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

es sel.eccionado dc hidrógeno, y
C1 -C10 aiquilo, C2-Cio aiquenilo, C2 -Co aiquinil, C3 -C10
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, alquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos idependientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorornetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6, -S02NR3R4, -C(0)R3, -

C(0)OR3

f -OC (0) R, -NR4C (0) OR’, -NR4C (0) R3, (0)NRR4, -
S02R6, -NR3R4, -NRC (0) NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4, -0R, arilo,
heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

W es seleccionado de heteroarilo, heterociclilo, -C(0)0R3,
- C(0)NR3R4, -C(0)NR4OR3, -C(0)R40R3, -C(0) (C3-C10 cicloalquilo), -’C(0) (C1 -C10 aiquilo), -C(0) (arilo), -
C (0) (heteroarilo) y -C(0)(heterociclilo), cada uno de los
cuales es opcionalniente Sustituido con 1-5 grupos independientemente seleccionados de

-NR3R4, -OR3, -R2,,

177

Cl-Ci0 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, y C2 -C10 aiquinil,
cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos independiententente seleccionados de - NR3R4 y -OR3;

R8 es seleccionado de hidrôgeno, -SCF3, -Cl, -Br, -F,
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR, -C(0)R3, -C(0)OR, -NR4C(0)0R6,
- OC (0) R3, -NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3R4,

- NR5C(0)NR3R4, -i4, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-Cio alquinil, C3 -C10 cicloalquilo, C3-00 cicloalquiloalquilo, -S (0)j (C1 -C6 alquilo), -S(0)j(CR4R)m-ari1o, arilo, ariloalquilo, heterarilo, heteroariloalguilo, heterociclilo,
heterocicliloalquilo, -O(CR4R5)m-arilo, -NR4 (CR4R5)m-arilo,
- O (CR4R5),-heteroarilo, -NR4 (CR4R’),,,-heteroarilo, -0 (CR4R,5),-
heterociclilo

5)

y -NR4(CR4R5)--heterocic1ilo, doride cada-heterociclilo
aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye
opcionalmente con uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halogeno , ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, - NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)R3, -NR4C(0)0R6,

- NR4C (0) B3, (0) NR3R4, -NR3R4, -NR5C (0) NR3R4, -NB5C (NCN) NR3R4,
- OR, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

178

j es 1 o 2.

2. Un compuesto de la formula

y sales, profÆrmacos y solvatos de la misma farmacØuticamente aceptables, caracterizada porque

R’, R2, ay R9 son independientemente seleccionados de hidrógeno, halOgeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -OP, -C(0)R3,
- C(0)Oc(3, N4C(0)OR6, -OC(0)R3, -NR4SO2R6, -SO2NRR4, -
NR4C (0) R3, (0) NR3R4, -NR5C (0)N13R4, -NR5C (NCN) NRR, -NR3R4,

RAr

Ci-c10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-Cio aiquinhl, C3 -CIO
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, -S (0) j (C1 -C6
aiquilo), -S(0)j(CR4R5)m-arilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterocic].ilo,
heterocicliloalquilo, 0(CR4RS)marilo, -NR4(C4R5)-ari1o,
0(CR4R5)mheteroarilo, -NR4 (CR45)m-heteroari1o, 0(CR4R5)m
heterociclilo y -NR4(CR4R5)m-heterociclilo, donde cada alguilo, aiquenilo, alguinil, cicloalquilo, arilo,

179

Ll

heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye
opcionalmente con uno a cinco grupos independieritemente seleccionados de oxo, halógeno , ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -

NR4SO2R6, -SO2NR3R4, (0) p3, (0) OR’, -OC (0) R3, -NR4C (0) OR’,
- NR (0) i, (0) NR3R4, -NR3R4, -NR5C (0) NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4,
- OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R3 es seleccionado de hidrógeno, trifluorometilo, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2-Cio alquiriil, C3-C10
cicloalquilo, C3 -C10 cicloalquiloalquilo, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, alqueriilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos independieritemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
trifluorometoxi, azido, -NR’ SO2R", -SO2NR’R", -C(0)R’, -
C(0)OR’, 0C(0)R’, -NR’C(0)OR", -NR’C(0)R", -C(0)NR’R’, -
SRI"’, -S (0) R’ 1, 5Q2fl’, ’-NR’R", -NR’C (0) NR’ ’ R’’’, -
NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo, ariloalquilo,
heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R’, R’’ y R’" I se seleccionan independientemente de
hidrógeno, aiquilo inferior, aiquenilo inferior, arilo y ariloalquilo;

ISO

R’’"l es seleccionado de aiquilo inferior, alguenilo inferior, arilo y ariloalquilo; o

Dos cualesquiera de R’, R’’, R’’’ o R’’’’ pueden tomarse junto con el Ætomo al cual se unen para formar un anillo carbociclico, heteroarilo o heterociclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales es opcionalmente su8tLtuidO con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halôgeno, ciano, nitro, trifluoroinetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo; 0

y R pueden tomarse junto con el 6tomo al cual se
urien para formar un anillo carbociclico, heteroarilo o
heteroclolico de 4 a 10 mieinbros, cada uno de los cuales es
opciorialmente sustituido con uno a tres grupos
independientemente seleccionados de halógeno, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R’", -S02NR’R", -C(0)R, -C(0)OR’, -OC(0)’, -

NR’C(0)OR", -NR’C(0)R", _C(0)NRR#, -S02I", -NR’R",
- NR’C(0)NR"R’ ", -NR’C (NCN)NR’1R", -OR’, arilo, heteroarilo,
ariloalquilo, heteroariloalguilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo; o

R4 and R5 independientemente representan hidrógeno or C1 -C6 aiquilo; or R y R5 pueden tomarse junto con el Atomo al

181

cual se uneri para formar un anillo carbociclico,
heteroarilo o heterociclico de 4 a 10 mierubros, cada uno de los cuales es opcionalmerite sustituido con uno a tres grupos indepenclienternente seleccionados de halógeno ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -Nfl’ S02R" ", -SO2NR’ fl", -C(0)R’, - C(0)OR’, -OC(0)R’, -NR’C(0)OR", -NR’C(0)R", -C(0)NR’R", - S02R, -Nfl’ R", -Nfl’ C (0) Nfl’ ’R’ ’, -Nfl’ C (NCN) Nfl’ ’fl", -OR’, arilo, heteroarilo ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

R6 es seleccionado de trifluorometilo, y

Ci-Cio aiquilo, C3 -C10 cicloalguilo, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos indepenclienternente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR’S02R", -S02NR’R", -C(0)R’, -C(0)0R’, -OC(0)R’, -
Nfl’ C (0) OR", -NR’ C (0) R", -C (0) NR’ R", -502R", -NR’ R’,
- NR’C(0)NR"R", -NR’C(NCN)NR"R", -OR’, arilo, heteroarilo,
ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;
es seleccionado de hidrOgeno, y

162

C1 -C10 aiquilo, C2-Cio a.lquenilo, C2-Cio C3 -Li
cicloalquilo, cic1oa1qui1o1quii.o, arilo,
ariloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo, donde cada aiquilo, aiquerillo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y
porción de heterociclilo se sustituye opciorialmente con
uno a cinco grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4SO2R6, -SQ2NR3R4, -C(0)R3, -

C(0)OR3, -OC (0) R3, -NR4C (0) O6, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3 R4, -
S0216, -NR3R4, -NR5C (0) NR4, -NR5C (NCN) NR3R4, -OR3, arilo,
heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo,
heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

A es seleccioriado de -C(0)0R3 o -C(0)N140R3;

R8 es se1eccionac10 de hidrógeno, -SCF3, -Cl, -Br, -F,
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
trifluorometoxi, azido, -C(0)R3, -C(0)0R3,-NR4C(0)0R6,
- OC (0) R3, -NR4SO2R6, -S02NR3R4, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3 R4,
- NRC (0) NR3R4, -NR3R4, y

C1 -C10 aiquilo, C2 -C10 aiquenilo, C2 -C10 aiquinil, C3 -C10
cicloalquilo, C3 -Co cicloalquiloalquilo, -S(0)j (C1 -C6
aiquilo), -S(0)j (CR4R)m-arilo, arilo, ariloalquilo,
heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo,
heterocicliloalquilo, -0(CR4R)m-ari1o, -NR4 (CR4R5)m-arilo,
(CR4R5),-heteroarilo, -NR4 (CR4Rs).-heteroarilo, -O (CR4R5)m

193

heterociclilo y -NR’(CR4R5)m-heterociclilo, donde cada aiquilo, aiquenilo, aiquinil, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y porción de heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos indepenclientemente seleccionados de oxo, halOgeno, ciario, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -
NR4SO2R6, -S02NR3R4, -C(0)R, -C(0)OR’, -OC (0) R3, -NR4C (0)OR6
- NR4C (0) R, -C(0)NR-R", -NR3R4, -NR5C (0) -NR5C (NCN) NR3R4,
- OR3, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalguilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 0 5; Y

j es 1 o 2

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es

6

R

5. Un cornpuesto de acuerdo con la reivindicación 4
caracterizada porque

es C1-Cj0 aiquilo, C3 -C1 cicloalquilo, C3-C7
cicloalquiloalquilo, C3 -C7 heterocicloalquilo o C3 -C7 heterocicloalquiloalquilo, cada uno de los cuales puede

184

S

opcionalmente sustituirse con 1 - 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluoroinetoxi, azido, -NR4502R6, -S02NR3R4, -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)R3, -
S02R6, -NR4C (0) OR6, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3 R4

0 -NR3R4,
- NR-’C (0) NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, y heterocicliloalquilo;

es hidrógeno a halógeno

R1 es alguilo inferior o halógeno; y
R8 es -OCF3 o halógeno

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5
caracterizada porque R9 s fluoro.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 6
caracterizada porque R’ es metilo a cloro.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7
caracterizada porque R8 es clara o bromo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5
caracterizada porque A es -C(0)NR4OR3.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivirtdicaciôn 1 caracterizada porque

185

R7 es cl-Clo aiquilo, C3-C7 cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, C3 -C7 heterocicloalquilo o C3 -C7 heterocicloalquiloalquilo, cada uno de los cuales puede opciorialmente sustituirse con 1 - 3 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, rtitro, trifluorometilo, clifluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR4S02R6, -SO2NR3R4, -C(0)R3, -C(0)0R3, -OC(0)R3, -

S02R6, -NR4C (0) OR’, -NR4C (0) R3, -C(0)NR3 R", -NR3R4,

186

opcionalmente sustituirse con 1 3 grupos
independientemente seleccionados de oxo, halógeno ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorornetoxi, azido, -NR4SO2R6, -SO2NR3R4, -C (0), -C(0)OR’, -OC (0) R3, -

S02R3, -NR4C (0) OR’, -NR4C (0) R3, -C (0)NR4,
- NR5C (0) NR3R4, -NR5C (NCN) NR3R4, -OR’, arilo, heteroarilo,
ariloalquilo, heteroariloalguilo, heterociclilo, y heterocicliloalguilo

S

es -OCF3, -Br o -Cl, y R’ es aiquilo inferior o halOgeno;
R9 es hidrógeno o halógeno;

R’° es hidrógeno; y

W es -C(0)0R3 o -C(0)NR4OR3.

5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicaciOn 12
caracterizada porcjue W es -C(0)NR4OR3

14. Un compuesto de acuerclo con la reivindicación 1 que es aeleccionado de Æcido 7-Fluoro--6- (4-bromo--2-rnetilo-
fenilamino) -3H-benzoiniidazol-5-carboxilico ciclopropilmetoxi-amida;

Acido 6- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5--carboxllico ciclopropilmetoxi-amida;

1*7

Æcido 6- (4-Bromo--2-cloro-fenhlamino) -7-fluoro-3-metilo-
3F1-benzoimidazol-5--carboxilico (2-hidroxi-etoxi) -amida;
Æcido 6- (4-Bromo-2--cloro--fenhlamino) -7-fluoro--3--rnetilo-
3H-benzoimidazol-5-carboxilico (2, 3-dihidroxi-propoxi) - amida;

Æcido 6- (4-Bromo-2-cloro-fenilamino) -7-fluoro-3-
(tetrahidro-piran-2-ilmetilo) -3H-benzoimidazol-5-carboxulico (2-hidroxi--etoxi) -amida;

[6-(5 -Amino- [1,3, 4]oxadiazol-2-il) -4-fluoro--1H-benzoimidazol-5-i1)- (4-bromo-2-metilo-fenil) -amina;

1- (6- (4-Bromo-2--cloro-fenhlamino) -7-fluoro--3-rnetilo-3H-- benzoimidazol-5-ilJ -2-hidroxi-etanona;

1- [6- (4-Bromo-2-cloro-fenilainino) -7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-ilJ -2-metoxi-etanona;

Æcido 6- (4-Bromo-2--cloro--fenilamino) -7--fluoro-3-metilo-
3H-benzoimidazol-5-carboxilico (2-hidroxi-1, 1-dimetilo-etoxi) -amida;

cido 6- (4-romo-2-c1oro-feni1amino) -7-fluoro-3-
(tetrahidro-furan-2-ilrnetilo) -3H-benzoimidazol-5-
carboxilico (2-hidroxi-etoxi) -amida;

189

cido 6- (4-Bromo-2-cloro--fenilamino) -7-fluoro--3H-benzoinüdazol-5-carboxilico (2-hidroxi-etoxi) -amida;

Æcido 6- (4-Bromo-2-fluoro-fenilamino) -7--fluoro-3-rnetilo-3H-benzoimidazol--5--carboxilico (2-hidroxi--etoxi) - amida; y

Æcido 6- (2, 4-Dicloro-fenilamino) -7-fluoro-3--metilo-3H-benzoimidazol-5-carboxilico (2-hidroxi-etoxi) -anüda.

15. Una composiciOn que comprende un compuestos de la reivindicaciön 1 y un portador faruacØuticamente aceptable.

16. Un mØtodo para inhibir actividad MEK en un mamifero que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicaciOn 1 a dicho mamifero.

17. Un mØtodo para el tratarniento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamifero, dicho tratamiento comprende adxninistrar una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 a dicho mamifero.

189

RESUMIN DE LA XNVNCIC

Se revelan los compuesto de la Formula I

R7
I

Y sales y profÆrmacos farmacØuticamente aceptables de la ml sma,

caracterizada porque W, R1, R2, R7, R°, R9 y R’0 estÆn como se definen en la meinoria descriptiva.

tichos compuestos son inhibidores de MEK y son eficaces en el tratamiento de enfermedades proliferativas, como cancer e inflamación, en mamiferos. AdemÆs se revela un mØtodo para utilizar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamiferos, y composiciones farmacØuticas que contienen dichos compuestos.

12 NILJINA I..VPL111 ’U!(. 111 1 \l)Fi’ I I F.TC’T (, If, RAIIo’, FHE.-%I

2-11
I LI t

:: T:; /

111 1I fIll 11111 I III fi 11ff tIll III 11 11 Ii II (’ii Itl

43) iteriiji! I’ijIjIk.tioi I)t’ 10j I lerni n P?iblication ’.unihr
5 p mbtr 2003 (25’)). PCT WO 03/077914 A 1

I1 IeriiaIi(niI P t’tir:itaou’;.A I K 3 II4I-4 \OE. J’rnv, t.. \1t)’nrill i-Ic Hjhcr &
ç 71 c:h’ tI. OO

42 J) vrT1I()0113.I.Ap cicJu Numberccl.l_JSO3/074

4111 Inir, cinal De: 13 ’51rc 3))

Filitig ErlgThh

42) Publication tan c,It

(30) PrIority Nita;
;.afC!’).-L’O 103:G02 U.S

. j71).Applicadt fr 11 ’.cJ3t?U:di ’f f?’J,(L
BIOPHARM. iNC US’ 51:3100 \…’im Sirt, 13rG
Lier. CC) 030l IUSL

(72) Invemors. itid
(1) J,nsiozcJAp1)1i(antS if,:.’- L WALL.ACIE, Eli.
’1. (LS/t.’Sl: ’0. Rc. 711. L.v’r:a, CC);U-iO US’
LYS.SI ros..Io)’’ph, P. UIOUS., 17:0 Eoa’j
Circl. Sup.’rc:r CO S()27 ’US. HURLEY T.

GUS), M.ARLOW, -lilson. 1-’’S/.SI, 1112 Jur,":’ ’,’,e:uc. Loulde:. 10 I)3)d i

I Dated St -s.;/c/j \E. 3Cj..-\[. W, Xf’-
.\/. H. M3, BG. 6VZ BY. h. C:A, (.l-I. CN Cs(CR, CA.’ -

Al)K. GM. D. LJ. L. ES, -i. 013. OL C Ll

H.

GM. HR. l-112 ID, IL.;N. is, JR KL KG, KP. KR, KZ, LC,
U. LR S, I-T. LU, LV MA MI) MG. MK, MN. v,
M\. \IZ. NO. NZ. c-.1. P11. PL n. R. RI). Sc. D. S.
I 5f- SL. TJ, TM. T. TR. fl’. Ti L.A. GO, US. U?..
\(. UN. ’lJ. ZA LId, ZW

iJ) besiginoed stpfes 07r0l), AR WO paIct:: (,’iI-L GM, U. i.s, MV, SIZ.. SD, SL, S’/. T/, hO. 7M. 7W. Ir,in u!c.0,AM. AZ. BY. K(i, IlL, M. 5G. Ti.TM. Rnt Al. BIL 130. Cll. CU CL. D. DK, FE.

bs, FL P1L (;13. GP- 1111. IF. IT. IL. MC. NE. VL,RU). SI, 5K. TR. C)A’l paicnt 131: 131. CII CC, CL CM.
CA. ON. GO, OW, ML. SIR. NE. SN. TI). TO:.

1t"/l(Or’2I

’C’: CV,?-’/..":.’icf u’’r c’c’vj,co,s rS,r:,)’

:7 ccr.5: 4br at’...’h’ PC7Ccj:t/’.

. (4) 1’Oe: ’.3.ALK\’3_A’FUI) i-i’I’U’..fii)AJ()I.(’S FR 1% Us.\ IK
Vt/
H

R1 .. N, /

R

R

N . / I--

R7

iI) hr:aa: Uc c’ c-:’. .1)hc 1cccG I.:1 p’;.’ar’1Iv -p’.IcU ’.tc,c,d prodj [hrc,’l v, \V,
R’. R. 5 Inc! Rt ic u, a 1a pciflcccuo?uca c,.’".ra:arJare Ic1Iii’ rh:itccr and LI1LI1 III (LC tccL,.Imew Sf
. i’.pCcpr1:r7\c Ucli cr:ra r;:io.in ’n’::c. AI;O is a ’rcthc’d ofuNing such. a-uriils ir
#’ ti’i Lr.cflrc.rt i-:’)’::’c’.r ,:"C ’iar1:ScuI.,-: C11 p/I5iLiflS-.-r:(air.1!-)d uC c(r)pdutL1.

F15 1ql

- I

Tpaiti L cH.J 4 L1 cii DiIIQt GRE iütE

REQUIS1TOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

/ UsuRIo RADICADOR

PATNTE DE INNCION / MODELO DE UTILIDAD ()

- lndicación de que se solicita la concesiôn de una patente.
- Datos de identtticaciôn del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () (4
Descripclôn de Ia invención. () (

- Dibujos de ear estos pertinentes. () (4 -. Comprobante de Pago de las tasas establecidas.
V . COMPLETA LA’ INCOMPLETA () ()
DlSEO INDUSTRIAL ()

-)ndicaciôn de que se solicita el registro de DiseæoIndustrial () ()
- Datos de identificaciôn del solicitªnte o de la persona que presenta () ()

la solicitud. - Repreaentaciôn grªfica o fotogrÆfica del DiseæoIndustrial a muestra del
Material que Incorpora el diser,o. () ()
Comprobante do pago de las tasas establecidas

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- lndicaciôn de que solicita el registro de un Esquoma de trazado.
- Datos de IdentiflcaclOn del solcltante o de la persona que presenta
La solicitud.

Representaciôn gräfica del esquema de trazado
Corn probante de pago de las tasas establecidas.

COMPLETA

Firma

Fecha:

INCOMPLETA () (

2020

Bogota D C

Doctor(a)
CARLOS 0. MAYA
Apoderado
ARRAY BIOPHARM

ASUNTO:

RadicaciOn N°
Solicitud internacional
Fecha iniclo fase nacional
Tràmite
Evento
Actuación
Folios

t’. I
Industria y Cornercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Oficio N

04-90138
PCTIUSO 3/07864
2004-10-13
011
379
430
001

Como resultado del examen de forma, reatizado con fundamento en el artIculo 38 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, articulo 27 del Tratado de CooperaciOn en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

El solicitante debe aclarar por quØ en los folios 176 y 182, existen dos reivindicaciones diferentes identificadas las dos con el numeral 2.

La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesiOn del derecho de patente del inventor at solicitante o a su causante (Art. 26-k)
Decision 486).

La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con et Ileno de requisitos exigidos por los artIculos 63 y subsiguientes del COdigo de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberÆ presentar el documento que acredita la existencia y representaciOn legal de la sociedad solicitante, cuando Øste fuere una persona jurIdica.

El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde at Capitulo I 6 II del POT, porque la indicaciOn en el petitorio no corresponde a los documentos
del expediente, en caos necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artIculo 39 de la DecisiOn 486, se le requiere para que dentro del tOrmino de dos meses siguientes a la fecha de notificaciOn del presente oficlo, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerarª abandonada y perderÆsu prelaciOn.

Notifiquese el presente oflcio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto deltItulo primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.

ALIX CARI4ZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la Vivisi6n de Nuevas Creaciones.

El antrior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista de fecha,

202063 23 SET. 204