



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

0490140

54 TÍTULO

Derivados de Bencimidazol N3 Alquilado
como Inhibidores Mx

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4138

71 SOLICITANTE

Array Biopharma, Inc

DOMICILIO

Boulder, Colorado, EEUU

74 APODERADO

Carlos O Maya Rodriguez

22 BOGOTÁ, D. C.,

10 de Septiembre, 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04090140 00000000 Folios 94
Fecha (AMD) 2004-09-10 17:07:30
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

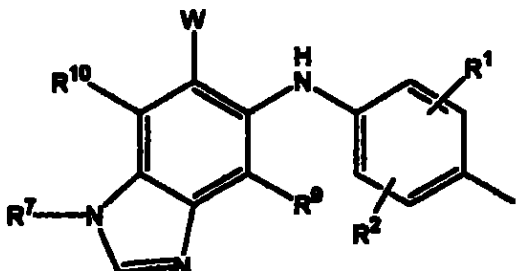
1 SOLICITUD DE.			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ARRAY BIOPHARMA, INC. Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder Colorado 80301, EE.UU. Domicilio: Boulder, Colorado, EE.UU. Lugar de Constitución: Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección: Cra. 13ª No.28-38 Bufilete 246 MZ.2 Parque Bavaria, Bogotá D C Teléfono: 3410841 Fax 3-388592 E-mail: tmcarlos@etb.net.co	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: 17 117 818 TP 17.402	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: 1 - EIM WALLACE, 2- Joseph P LYSSIKATOS OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA. Dirección: 1 - Domicilio P O Box 1727, Lyons, Colorado 80540, EE.UU 2- Domicilio 1720 Eldorado, Circle, Superior, Colorado 80027, EE.UU Nacionalidad o Domicilio: Ciudadanos Americanos		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US03/07685	
Fecha		13/MARZO/2003	
Publicación Internacional No.		WO 03/077065 A3	
Fecha		28/SEP/2003	
6 Título (84)			
"DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL N3 ALQUILADO COMO INHIBIDORES MEK			
7 Clasificación Internacional (81) A61K 31/4184			
8 Prioridad			
SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen	
		EE. UU.	
		INTERNACIONAL	
		(32) Fecha	
		13/03/2002	
		13/03/2003	
		(31) Número de solicitud	
		00/384.184	
		PCT/US03/07685	
9 Comprobante de pago No. 04-72,263			
Fecha SEPT 10/04			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del invento al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser del caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ A4 final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros (COPIA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL, CON SU TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL)

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE. CARLOS ORLANDO MAYA R.

FIRMA.

CC 17117818 TP17402/CSJ

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver al reverso de esta página

OTROS INVENTORES

3- Brian T HURLEY /
Domicilio 3725 Birchwood Drive #22, Boulder, Colorado 80304, EE UU
Nacionalidad Ciudadano Americano

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 04090140 00000000 Folios 94
Fecha (AMD) 2004-09-10 17:07:38
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900174090-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 72 263
FECHA SEPTIEMBRE 10 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	V- PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32507275	10/09/2004	3,015 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422,000 00
		TOTAL	422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL N3 ALQUILADO COMO INHIBIDORES DE
MEK**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con una serie de derivados de (1H-benzimidazol-5-il)-(4-yodo-fenil)-amina alquilada que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en los mamíferos. Esta invención también se relaciona con un método de uso de esos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en los mamíferos, especialmente humanos, y con composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

Resumen del Arte Relacionado

La señalización de células a través de receptores de factor de crecimiento y cinasas de proteínas es un regulador importante del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación del receptor (es decir, PDGF o EGF otros), activan las vías de MAP cinasa. Una de las vías de MAP cinasa más importantes y mejor conocidas que están involucradas en el crecimiento celular normal e incontrolado es la vía de Ras/Raf cinasa. Ras unida a GTP activo deriva en la activación y la fosforilación indirecta de Raf cinasa. Raf luego fosforila

MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Métodos en Enzimología* 2001, 332, 417-431). MEK activado luego fosforila sus únicos sustratos conocidos, las MAP cinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK ocurre en Y204 y T202 para ERK1 y en Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Métodos en Enzimología* 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y luego se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Célula* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está involucrada en varias funciones celulares importantes, que incluyen en forma no taxativa el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación del ADN, la unión y translocación de nucleosomas, y el procesamiento y traslado de mRNA (Ahn et al., *Célula Molecular* 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento deriva en la activación de ERK1 y 2 que deriva en la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

En las enfermedades proliferativas, las mutaciones y/o sobreexpresiones genéticas de los receptores de factores de crecimiento, proteínas de señalización corriente abajo, o cinasas de proteína involucradas en la vía de ERK cinasa derivan en la proliferación incontrolada de células y, finalmente, en la formación tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que derivan en la activación continua de esta vía debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden derivar en

defectos en la desactivación del complejo de Ras unido a GTP activado, derivando nuevamente en la activación de la vía de MAP cinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se hallan en el 50% de los cánceres de colon y el >90% de los cánceres pancreáticos así como en muchos otros tipos de cánceres ((Kohl et al., *Ciencia* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. et al., *Naturaleza* 2002, 417, 949-954) Estas mutaciones en bRaf derivan en una cascada de MAP cinasa constitutivamente activa. Los estudios de las muestras de tumores primarios y líneas de células también han presentado activación constitutiva o sobreactivación de la vía de MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., *Oncogene* 1999, 18, 813-822) Por lo tanto, existe una fuerte correlación entre los cánceres y una vía de MAP cinasa sobreactiva derivada de mutaciones genéticas.

Como la activación constitutiva o la sobreactivación de la cascada de MAP cinasa juega un papel pivotal en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta vía es beneficiosa en las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un jugador clave en esta vía ya que está debajo de Ras y Raf. Además, es un blanco terapéutico atractivo porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha

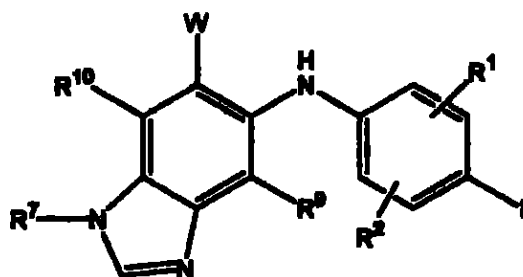
demostrado que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold et al , *Naturaleza-Medicina* 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., AACR 6-10 de abril de 2002, Poster #5426, Tecle, H 2ª Conferencia Internacional de Cinzasas de Proteína de IBC, 9-10 de septiembre de 2002), bloquean la alonidia estática en los animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de las células de leucemia mieloide aguda (Milella et al *J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851-859).

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

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención proporciona compuestos (1H-Benzoimidazol-5-il)-(4-yodo-fenil)-amina alquilada de la fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de ellos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, la presente invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I que actúan como inhibidores de MEK. También se proporcionan formulaciones que contienen compuestos de la fórmula I y métodos de uso de los compuestos para tratar a un paciente que lo necesita. Además, se describen procesos para preparar los compuestos inhibitorios de la fórmula I.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas y solvates de ellos, en donde

R¹, R², R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, cian, nitro, trifluorometil,

difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, y

Alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de C_2-C_{10} , alquino de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_n$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo, en donde cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituyen optativamente de uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de ox, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, aril, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, y

Alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de C_2-C_{10} , alquino de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquil, en donde cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquil,

arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR''''$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

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

Dos cualquiera de R' , R'' , R''' o R'''' pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o

R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, o

R^4 y R^5 independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 , o

R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

R^6 se selecciona de trifluorometilo; y

Alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , aril, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, en donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno; y

Alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, en donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitr, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^3C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-C(O)$ (alquilo de C_1-C_{10}), $-C(O)$ (arilo), $-C(O)$ (heteroarilo) y $-C(O)$ (heterociclilo), cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1-5 grupos que se seleccionan independientemente de

$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, y

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , y alquinilo de C_2-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1 o 2 grupos que se seleccionan de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

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

j es 1 o 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos novedosos abarcados por la presente invención son aquellos descritos por la fórmula general I expuesta anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de ellos.

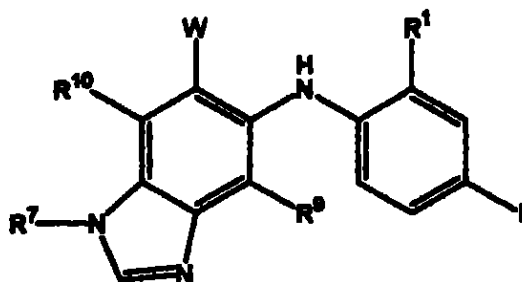
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula I en donde R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilalquil de C_3-C_7 , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1-3 grupos que se seleccionan

independientemente de oxo, halógeno, ciano, nítro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

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

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

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula II.



II

en donde W, R^1 , R^7 , R^9 y R^{10} son los definidos anteriormente para la fórmula I.

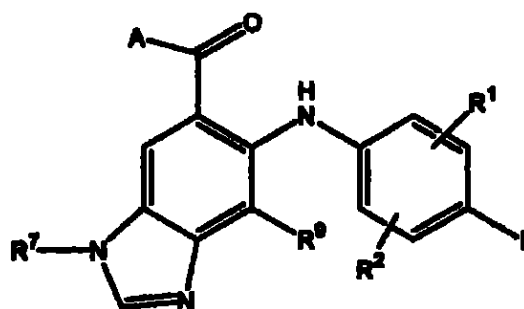
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula II en donde R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales se

sustituye optativamente con 1-3 grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitr, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, - $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

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

La presente invención también proporciona los compuestos de la fórmula II en donde W es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula III.



III

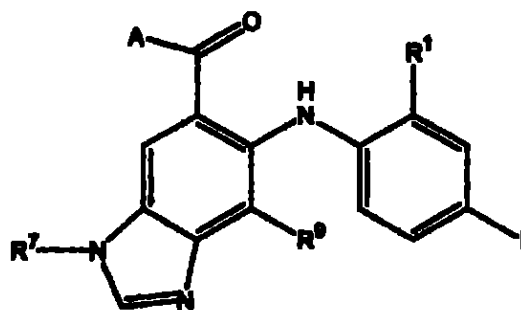
en donde R^1 , R^2 , R^7 y R^9 son lo definido anteriormente para la fórmula I, y A es $-\text{OR}^3$ o $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, en donde R^3 y R^4 son lo definido anteriormente para la fórmula I.

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

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

La presente invención también se relaciona con compuestos de la fórmula III en donde R^3 es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es $-OR^3$; y R^4 es hidrógeno cuando A es $-NR^4C(O)R^3$.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIa.



IIIa

en donde R^1 , R^2 , R^7 y R^9 son lo definido anteriormente para la fórmula I, y A es $-OR^3$ o $-NR^4C(O)R^3$, en donde R^3 y R^4 son lo definido anteriormente para la fórmula I

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

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

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIa en donde R^3 es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es $-OR^3$, y R^4 es hidrógeno cuando A es $-NR^4C(O)R^3$.

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

Por "alquilo de C_1-C_{10} ", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se entienden grupos alquilo de cadena recta ramificada que tienen 1-10 átomos de carbono, tales

como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Los radicals de alquilo preferidos son alquilo de C_{1-6} . Radicales de alquilo más preferidos son alquilo de C_{1-3} .

Por "alquenilo de C_2-C_{10} ", "alquenilo inferior" y "alquenilo" se entiende radicals de hidrocarburo rectos y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble e incluye etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos los alquenilo inferior que tiene 3-5 átomos de carbono.

Por "alquinilo de C_2-C_{10} ", "alquinilo inferior" y "alquinil" se entiende radicals de hidrocarburo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace triple e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares. Son más preferidos alquinilo que tienen de 3-5 átomos de carbono.

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

Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo fenilo), varios anillos (por ejemplo, bifenilo), o varios anillos condensados en donde por lo menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que es optativamente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior,

alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxí.

Por "heteroarilo" se entiende uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5, 6, o 7 miembros (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroaril son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo son optativamente mono, di, o trisustituídos con, por ejemplo, halógeno, alquil inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxí.

Como se usa aquí, el término "carbociclo", "carbociclil", "cicloalquilo" o "cicloalquilo de C₃-C₁₀" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o

un sistema fusionado policíclico, y puede fusionarse a un anillo aromático. Ejemplos de esos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente son no sustituidos o, como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diferentes grupos. Por ejemplo, esos grupos cicloalquilo pueden ser optativamente sustituidos con, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, amino(C₁-C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo

Por "heterociclo" o "heterociclilo" se entiende uno o más sistemas de anillos carbocíclicos de 5, 6, o 7 miembros que incluye sistemas de anillos fusionados de 4-10 átomos que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Un sistema fusionado puede ser un heterociclo fusionado a un grupo aromático. Los heterociclos preferidos incluyen, en forma no taxativa, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrothienilo, tetrahydropyranilo, dihydropyranilo, tetrahydrothiopyranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinil, xepanilo, tiepanilo, oxazepínilo,

diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, ditanilo, ditiolano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinil, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, azabicyclo[2.2.2]hexano, 3H-indolilo y quinolizininilo. Los grupos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos precedentes, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden unirse a C o unirse a N donde esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo son sustituidos con grupos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo son no sustituidos o, como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diferentes grupos. Por ejemplo, esos grupos heterociclo pueden sustituirse optativamente con, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, amino(C₁-C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo

El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con uno o más grupos arilo (también definido anteriormente). Los radicales arilaquilo más preferidos son aril-C₁₋₃-alquilos. Ejemplos de ellos incluyen bencilol, feniletilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un grupo heteroarilo (también definido anteriormente). Radicales heteroarilalquilo más preferidos son los heteroaril-alquilos de C₁₋₃ de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con un grupo heterociclilo (también definido anteriormente). Radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclil-alquilos de C₁₋₃ de 5 o 6 miembros. Ejemplos de ellos incluyen tetrahidropiraniometilo

El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con un grupo cicloalquilo (también definido anteriormente). Radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquil-alquilos de C₁₋₃ de 5 o 6 miembros. Ejemplos de ellos incluyen ciclopropilmetilo.

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

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de esos compuestos básicos de la presente invención son aquellos que forman sales de adición ácidas no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borat, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, y valerato. Dado que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un grupo ácido o

básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o trisales en un solo compuesto

En el caso de un grupo ácido en un compuesto de la presente invención, se puede formar una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto básico, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amoni, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina, y las sales similares. Otras sales de grupos de ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucoamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o potasio de un compuesto de la presente invención.

Con respecto a grupos básicos, se forma una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas de este tipo pueden incluir, por ejemplo, sales clorhídricas, bromhídricas, yodhídricas, sulfúricas, fosfóricas o sales similares. Las orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas ácidos fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico,

fumárico, palmítico, cólico, pomaico, músico, D-glutámico, D-alcanfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicíclico, metanosulfónico, bencensulfónico, paratoluensulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal de clorhidrato o sulfato de un compuesto de la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, cuando se usan los términos tales como $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$, R^4 y R^5 pueden variar con cada reiteración de m o t superior a 1. Por ejemplo, cuando m o t es 2, los términos $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$ pueden equivaler a $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ o cualquier número de grupos similares que están dentro del alcance de las definiciones de R^4 y R^5 .

Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y en consecuencia existen en diferentes formas enantioméricas. Se considera que todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de ellos, están dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de la presente invención, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o mezclas de ellas. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros. Esta invención se relaciona con el uso de todos esos tautómeros y mezclas de ellos.

La presente invención también incluye compuestos rotulados isotópicamente, que son idénticos a aquellos mencionados en la presente invención, pero para el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa generalmente hallado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, prodrogas de ellos, y sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos o de esas prodrogas que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos rotulados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de droga y/o tejido de sustrato. Los isótopos titulados, es decir ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos para su preparación y detectabilidad fácil. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden brindar ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo hemivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. El

compuesto rotulado isotópicamente de la presente invención y prodrogas de él pueden prepararse generalmente llevando a cabo procedimientos revelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo rotulado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo rotulado no isotópicamente.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas, o el crecimiento celular anormal, administrando prodrogas de compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en prodrogas. Las prodrogas incluyen compuestos en donde un residuo de aminácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se unen covalentemente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen en forma no taxativa los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por los símbolos de tres letras y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. También están comprendidos tipos adicionales de prodrogas. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivarse como amidas ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libres pueden derivarse usando

grupos que incluyen en forma no taxativa hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, que se describen en *Revistas de Administración de Drogas Avanzadas* 1996, 19, 115 También están incluidas las prodrogas de carbamato de grupos hidroxí y amino, así como las prodrogas de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxí. También está contemplada la derivatización de grupos hidroxí como ésteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, optativamente sustituido con grupos que incluyen en forma no taxativa funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido que se describió anteriormente. Las prodrogas de este tipo se describen en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. La totalidad de estos grupos prodroga pueden incorporar grupos que incluyen en forma no taxativa funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Se debe entender que en los casos en que dos o más radicales se usan en sucesión para definir un sustituyente unido a un sustrato, el radical nombrado en primer lugar se considera que es terminal y el radical nombrado en último lugar se considera que está unido a la estructura en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga o hidrato de ella, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mamas, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, soriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (que incluye glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de él, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para la prevención de implantación de

blastocitos en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga hidrato de ella, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de ella, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad que se selecciona del grupo formado por angiogénesis de tumor, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoidea, enfermedad intestinal inflamatoria, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como soriasis, eczema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, mamas, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de ella. En una realización, dicho método se

relaciona con el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovárico, próstata, colorectal, esofágico, testicular, ginecológico tiroides. En otra realización, dicho método se relaciona con el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, soriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se relaciona con un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de él, en combinación con un agente anti-tumor que se selecciona del grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclos celulares, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis, y anti-andrógenos.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento de pancreatitis o enfermedad de riñón o dolor en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de él.

La invención también se relaciona con un método de prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o hidrato de él.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente eficaz, prodroga o hidrato de él. En una realización, dicho método es para tratar un enfermedad que se selecciona del grupo formado por angiogénesis de tumor, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoidea, aterosclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades de la piel tales como soriasis, eczema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma melanoma, sarcoma de Kaposi cáncer ovárico, de mamas, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas e hidratos de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los cuales se ha diagnosticado que tienen soriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello de útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroides, paratiroides o adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma del sistema nervioso central primario, tumores de médula espinal, gliomas de tronco cerebral o adenomas pituitarios).

Esta invención también se relaciona con una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en

un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o prodroga de él, en combinación con una cantidad de un compuesto quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato, o prodroga, y del compuesto quimioterapéutico son juntos eficaces en la inhibición del crecimiento celular anormal. Muchos compuestos quimioterapéuticos son actualmente conocidos en el arte. en una realización, el compuesto quimioterapéutico se selecciona del grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis, y anti-andrógenos.

Para invención además se relaciona con un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o prodroga de él, en combinación con una terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o prodroga, está en combinación con la terapia de radiación eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal o tratar el desorden hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación son conocidas en el arte, y estas técnicas pueden

utilizarse en la terapia de combinación que se describe aquí. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe aquí.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con los propósitos de eliminar y/o inhibir el crecimiento de esas células. Por consiguiente, esta invención además se relaciona con un método para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o prodroga de él, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse de acuerdo con el medio para determinar la cantidad eficaz de esos compuestos descritos aquí.

La invención también se relaciona con un método y con una composición farmacéutica de inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de él, una prodroga de él, o un derivado rotulado isotópicamente de él, y una cantidad de una o más sustancias que se seleccionan de

agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales, y agentes antiproliferativas.

Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden utilizarse en conjunto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas aquí. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX[™] (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos inhibidores de metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de Julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931 788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de Julio de 1998),

Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente Británica N° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisoria de Patente Estadounidense N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente Estadounidense 5.863 949 (concedida el 26 de enero de 1999), Patente Estadounidense 5,861,510 (concedida el 19 de enero de 1999), Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), la totalidad de las cuales se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen escasa o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

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

Los términos "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan en forma intercambiable en esta solicitud.

"Crecimiento celular anormal", como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos regulatorios normales (por ejemplo, inhibición de pérdida de contacto).

Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de. (1) células de tumores (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina cinasa receptora, (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en donde ocurre la activación de tirosina cinasa aberrante, (3) todos los tumores que proliferan mediante tirosina cinasas receptoras, (4) todos los tumores que proliferan mediante la activación de serina/treonina cinasa aberrante, y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en donde ocurre la activación de serina/treonina cinasa aberrante.

El término "tratar", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o impedir el trastorno o condición a la cual se aplica ese término, o uno o más síntomas de ese trastorno o condición. El término "tratamiento", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se define "tratar" anteriormente.

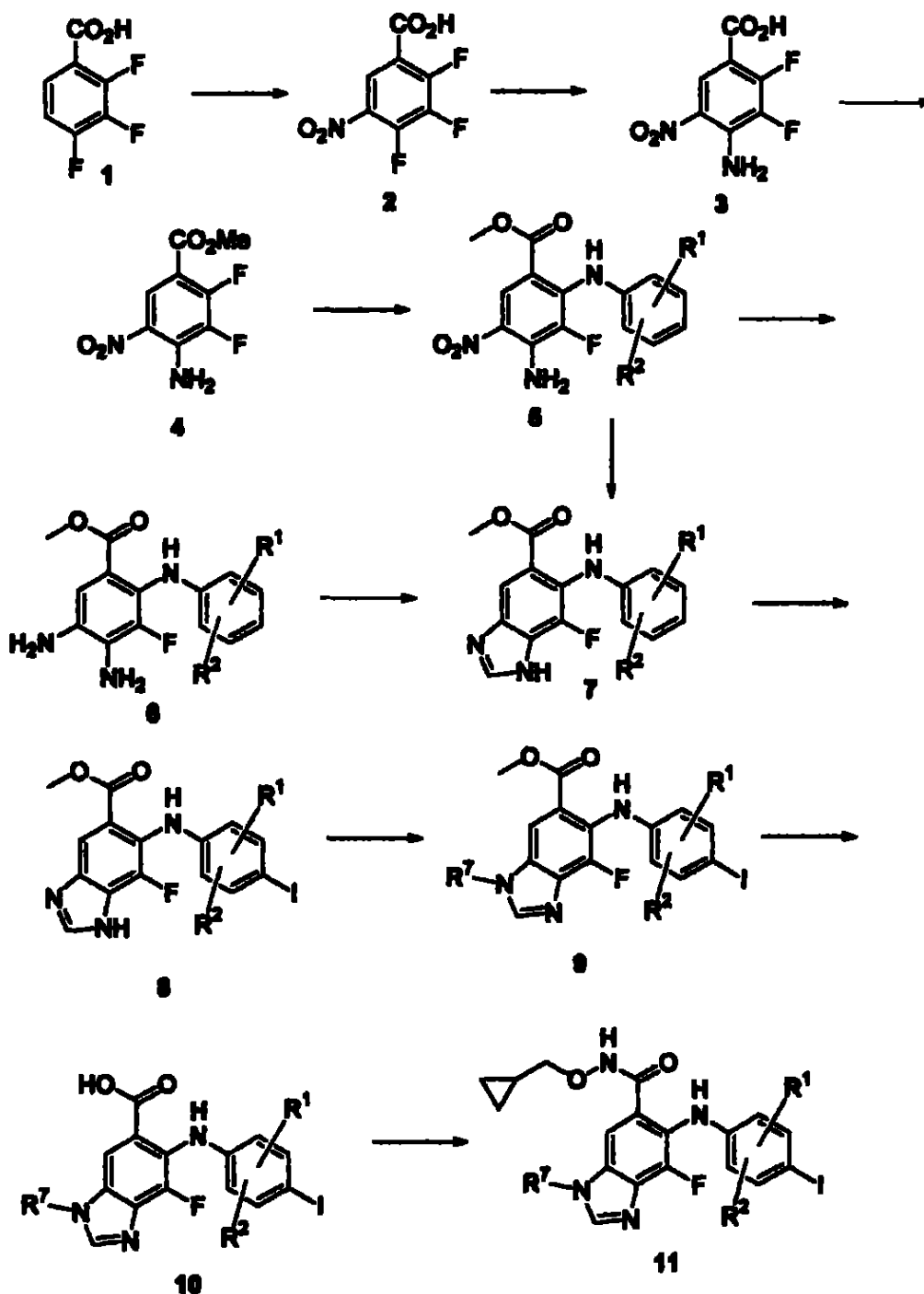
Los compuestos representativos de la presente invención, que están comprendidos por la presente invención incluyen, en forma no taxativa, los compuestos de los ejemplos y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables o prodrogas de ellos.

Los ejemplos presentados a continuación están destinados a ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no

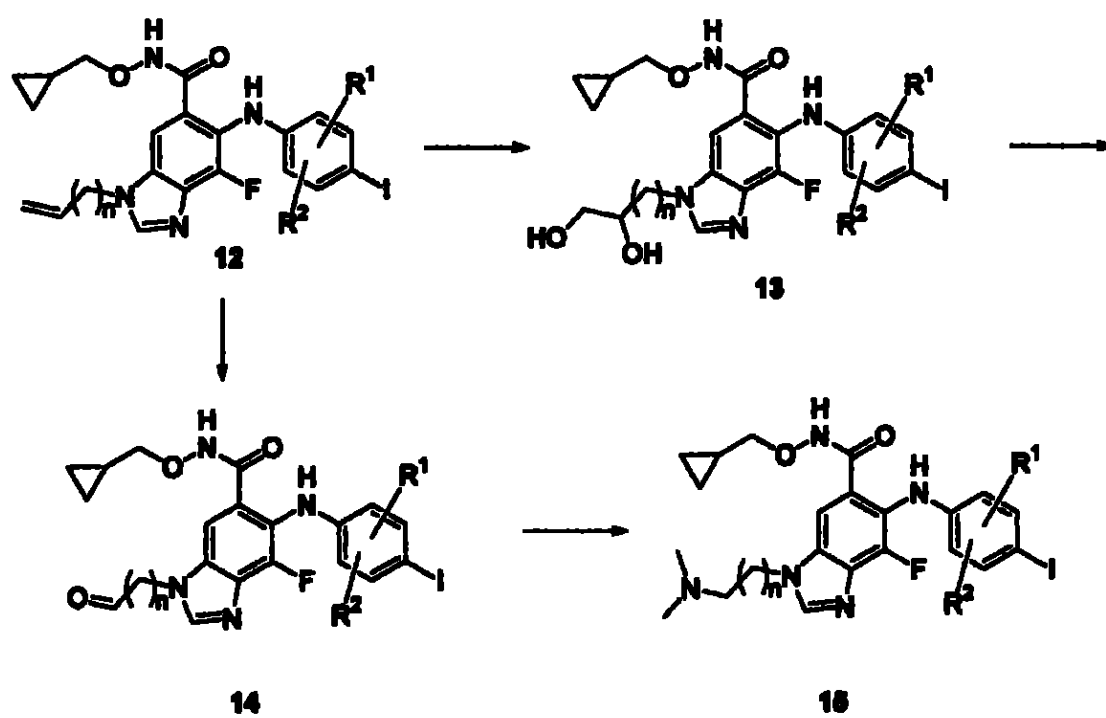
limitan de ninguna manera el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones.

En los Esquemas 1-3 se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención.

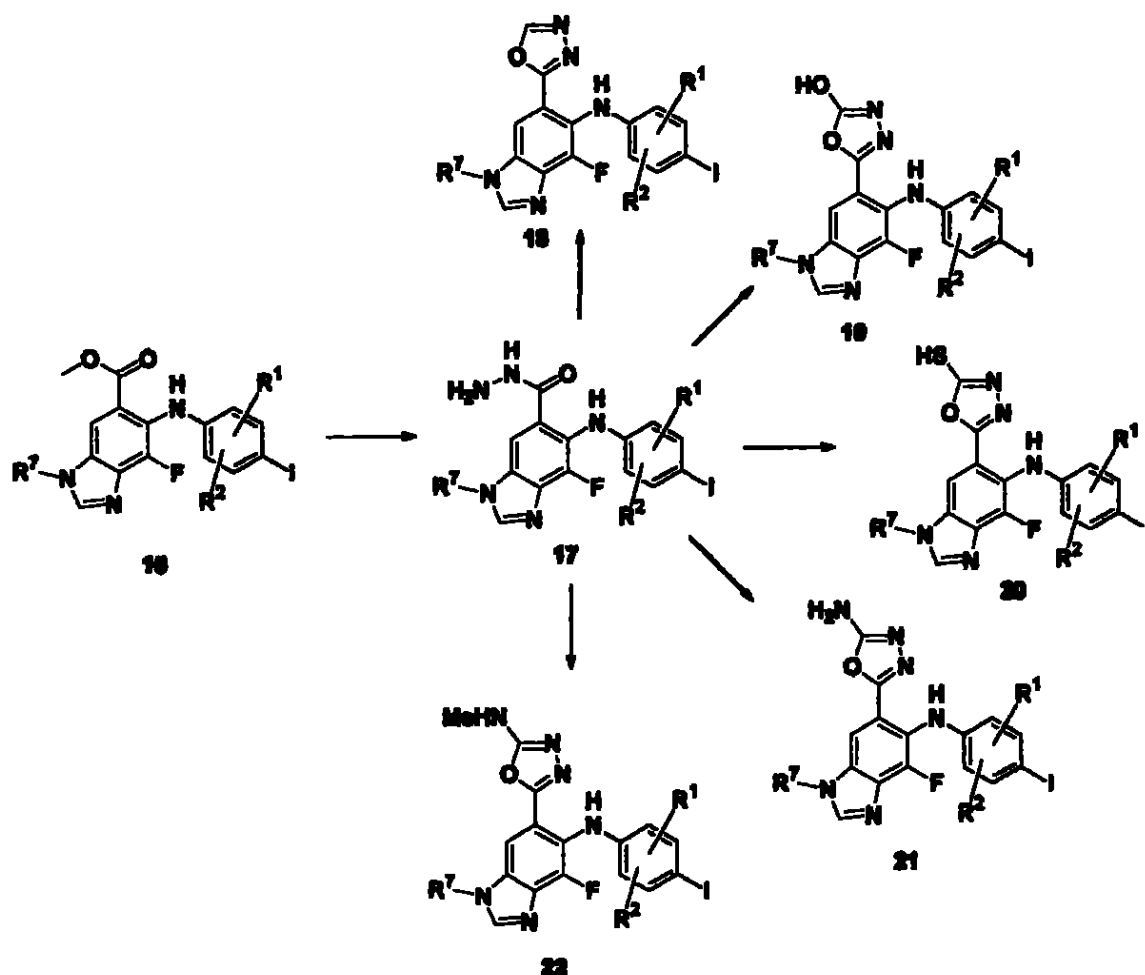
Esquema 1 - N alquil yodo



Esquema 2 - N amino alquil yodo



Esquema 3 - Ejemplo hereocíclico - oxadiazol



Los métodos sintéticos generales que se citaron para preparar algunos de los compuestos de la presente invención se proporcionan en la solicitud publicada de PCT número WO 00/42022 (publicada el 20 de julio de 2000). La solicitud de patente precedente se incorpora aquí como referencia en su totalidad

Los ejemplos presentados a continuación están destinados a ejemplificar realizaciones particulares de la invención, y no limitan de ninguna manera el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones

Un ejemplo de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en los Esquemas 1-3.

El Esquema 1 representa la síntesis de compuestos de la presente invención. En el paso 1, el ácido se nitra usando condiciones estándar preferentemente ahumando ácido nítrico en H_2SO_4 . En el paso 2, la anilina se prepara mediante el desplazamiento de fluoruro con NH_4OH a temperatura ambiente en agua seguido por la acidificación cuidadosa con ácido mineral concentrado a pH cerca de 0. En el paso 3, el éster se prepara mediante métodos estándar que incluyen en forma no taxativa la Esterificación de Fisher ($MeOH$, H_2SO_4), y la reacción con $TMSCHN_2$ en solventes orgánicos adecuados como $PhMe/MeOH$ o $THF/MeOH$. En el paso 4, el derivado de dianilino se prepara calentando (de $60^\circ C$ a $200^\circ C$) el éster con un exceso de la anilina apropiada pura o en un solvente orgánico como xilenos. Por ejemplo, cuando $R^1 = Me$ y $R^2 = H$ el método preferido es agitar el éster con 10 equivalentes de anilina en xilenos a reflujo hasta la reacción completa. En el paso 5, el nitro areno se reduce para producir la diamina mediante condiciones de reducción estándar, incluyendo en forma no taxativa H^2 , Pd/C o $Pd(OH)_2/C$ o Níquel de Raney en un solvente orgánico como $EtOH$ o THF , Fe en $AcOH$, Zn en $AcOH$ o Zn , NH_4Cl (acuoso) en $MeOH$. En el paso 6, la diamina se cicla calentando con ácido fórmico puro o acetato de formamidina en un solvente apropiado como $EtOH$. Alternativamente, cuando R^1 o R^2 no equivale a hal , el nitro areno puede convertirse directamente en el bencimidazol en el paso 7 calentando el

ácido fórmico con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ u otra fuente de paladio como Pd/C . En el paso 8, el yoduro se incorpora mediante métodos estándar, incluyendo en forma no taxativa NIS y pTsOH en solventes orgánicos como THF y MeOH o benciltrimetilamonio dicloroyodinato y ZnCl_2 en AcOH. En el paso 9, el bencimidazol se alquila para dar una cantidad casi igual de productos de N1 y N3 que son separables mediante técnicas estándar, que incluyen, por ejemplo, cromatografía y titulación. La alquilación se logra usando un agente de alquilación como un haluro de alquilo y una base como NaH, o K_2CO_3 en un solvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas que están en la gama de 0°C a 80°C . R' puede modificarse más mediante diferentes métodos conocidos en el arte, que se ejemplifican a continuación. El ácido luego se convierte al hidroxamato deseado deseado en el paso 11 mediante procedimientos estándar que incluye en forma no taxativa EDCI, HOBt o PyBOP y la hidroxilamina apropiada en solventes adecuados como DMF, THF o cloruro de metileno.

En el Esquema 2, se representa la preparación de derivados de N3 alquil amino bencimidazol. En el paso 1, el alqueno terminal del hidroxamato de bencimidazol N3 alquilado se dihidroxila usando un oxidante adecuado como OsO_4 en un solvente adecuado o KMnO_4 o I_2 , AgOAc , AcOH, agua. El diol luego se oxida más en el paso 2 con NaIO_4 o $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en una mezcla bifásica adecuada para dar el aldehído. Alternativamente (paso 3), el alqueno puede convertirse directamente en el aldehído mediante métodos estándar que incluyen en forma no taxativa ozonólisis / Me_2S , $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$ o KMnO_4 .

En el paso 4, la amina se prepara mediante aminación reductiva usando métodos estándar tales como $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Nme}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ con o sin AcOH en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o THF. La aminación mediante reducción adecuada es para tratar el aldehído con amina, $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ y ácido acético y MeCN a temperatura ambiente.

El Esquema 3 representa la preparación de compuestos de la presente invención donde W es heterocíclico. En el paso 1, el éster de metilo se convierte en la hidrazida agitando con hidrazina en un solvente adecuado como EtOH a temperaturas de 50°C a 100°C . El derivado heterocíclico deseado luego se prepara mediante ciclación con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol 18 la hidrazida se trata con un ortoformato como otroformato de trietilo, y un catalizador de ácido como pTsOH en un solvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50°C - 100°C). Para el hidroxí oxadiazol 19 la hidrazida puede ciclarse con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonil diimidazol en un solvente adecuado como tolueno a temperaturas en la gama de 50°C a 120°C . El mercapto oxadiazol 20 puede prepararse mediante la reacción con disulfuro de carbono, y una base como KOH en un solvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50°C - 100°C). El amino oxadiazol 21 puede fabricarse mediante la reacción con BrCN y una base como NaHCO_3 , en un sistema de solventes bifásico adecuado como dioxano y agua a temperatura ambiente Finalmente, el amino oxadiazol

sustituido 22 puede prepararse primero haciendo reaccionar la hidrazida con un isotiocianato apropiado en un solvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas en la gama de 25°C a 100°C. El producto intermedio puede aislarse o puede ciclarse directamente con el tratamiento de EDCI u otra carbodiimida en un solvente orgánico como THF o DMF a temperaturas en la gama de la temperatura ambiente a 80°C.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono simétricos. Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros basado en sus diferencias físicas y químicas mediante métodos conocidos para expertos en el arte, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos esos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante el siguiente procedimiento. MEK (2-393) constitutivamente activo, marcado con 6 His de extremo de N se expresa en E. coli y la proteína se purifica

mediante métodos convencionales (Ahn et al Ciencia 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ - ^{33}P -fosfato a partir de γ - ^{33}P -ATP sobre ERK2 marcado con His de extremo de N, que se expresa en E coli y se purifica mediante métodos convencionales, en la presencia de MEK1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 receptáculos. La mezcla de incubación (100 μL) comprende 25 mM Hepes, a pH 7,4, 10 mM MgCl_2 , 5 mM β -glicerolfosfato, 100 μM Na-ortovanadato, 5 mM DTT, 5 nM MEK1, y 1 μM ERK2. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, que incluyen controles se realizan a una concentración final del 1% de DMSO. Las reacciones se inician con la reacción de 10 μM ATP (con 0,5 μCi γ - ^{33}P -ATP/receptáculo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agrega un volumen igual del 25% de TCA para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan en placas de filtro de fibra de vidrio B, y ATP rotulado en exceso se lavó usando un cosechador MACH III Tomtec. Se deja que las placas se sequen al aire antes de agregar 30 μL /receptáculo de Microscint 20 Packard, y las placas se cuentan usando TopCount Packard. En este ensayo, los compuestos de la invención presentaron una IC_{50} inferior a 50 micromolares.

Los siguientes compuestos ejemplifican esa actividad

Compuesto N°
11a
11b
11c
11d
11e
11f
11g
11h
11i
11j

La administración de los compuestos de la presente invención (en adelante el "compuesto(s) activo") puede efectuarse mediante cualquier método que permite la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen la administración por vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal.

La cantidad del compuesto activo administrado depende del sujeto que se está tratando, la severidad del trastorno condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discrecionalidad del médico que receta. Sin

embargo, una dosificación eficaz está en la gama de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de 1 a 35 mg/kg/día, en una sola dosis o en dosis divididas. Para un humano de 70 kg, esto ascendería de 0,5 a 7 g/día, preferentemente de 0,07 a 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación inferiores al límite inferior de la gama mencionada puede ser mayor que la adecuada, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin producir ningún efecto colateral perjudicial, siempre que esas dosis mayores primero se dividan en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día

El compuesto activo puede aplicarse como una única terapia o puede consistir en una o más sustancias anti-tumor, por ejemplo aquellas que se seleccionan de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, agentes de alquilación, por ejemplo, cis-platina, carboplatina y ciclofosfamida, anti-metabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracil, citosina arabinsida e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos revelados la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoíl)-L-glutámico, inhibidor de factor de crecimiento; inhibidores de ciclos celulares; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y anti-hormonas, por ejemplo, anti-estrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifen) o, por ejemplo, anti-andrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-

fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-

(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto puede alcanzarse en la forma de la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales de tratamiento

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

Ejemplos de formas de administración parenterales incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Se pueden agregar tampones a esas formas de dosificación, si se desea.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diferentes solventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, ligantes, excipientes y similares. Por lo tanto para la administración oral, se pueden emplear tabletas que contienen diferentes excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diferentes desintegradores tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sucrosa, gelatina y acacia. Además, con frecuencia, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco con frecuencia son útiles para propósitos de fabricación de tabletas. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellena blanda y dura. Los materiales preferidos, en consecuencia, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de peso molecular alto. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para la administración oral el compuesto activo que está dentro de ellas puede combinarse con diferentes agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionadores o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de ellos.

Los métodos de preparación de diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en

el arte. Por ejemplo, véase Ciencias Farmacéuticas de Remington, Mack Publishing Company, Ester, Pa, 15ª Edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones que se dan a continuación ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y métodos de preparación de tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado en ninguna forma por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, existen moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique lo contrario, como una mezcla racémica. Esas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Se puede obtener un solo enantiómero/diastereómero mediante métodos conocidos para los expertos en el arte.

Las invenciones de esta solicitud de todos los artículos y referencias, que incluyen patentes, se incorporan aquí como referencia

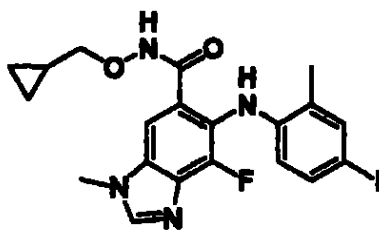
La invención se ejemplifica adicionalmente con los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitación del alcance o espíritu de la de la invención a los procedimientos específicos que se describen aquí.

Los materiales iniciales y diferentes compuestos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos orgánicos comercialmente disponibles, o prepararse usando métodos sintéticos conocidos.

A continuación se exponen ejemplos representativos de métodos para preparar compuestos intermedios de la invención

Ejemplos

Ejemplo 1



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11a)

Paso A: Ácido 2,3,4-Trifluoro-5-nitro-benzoico

Un matraz de base circular de tres cuellos de 3 litros se carga con 125 ml de H_2SO_4 . Se agrega ácido nítrico humeando (8,4 ml, 199 mmol) y la mezcla se agita suavemente. Se agrega ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (25 g, 142 mmol) en porci nes de 5 g durante 90 minutos. La solución amarilla pardusca oscura se agita durante 60 minutos en cuyo momento la reacción es completa. La mezcla de la reacción se vierte en 1 litr de una mezcla de hielo:agua y se extrae con éter

dietílico (3 x 600 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 minutos después de cuyo tiempo se filtra para dar 29 g (92%) del producto deseado puro como un sólido amarillento.

Paso B. Ácido 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico

Una solución de hidróxido de amonio (30% en agua) (35 ml, 271 mmol) se agrega a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico (15 g, 67,8 mmol) en 30 ml de agua a 0 °C con agitación. Al terminar de agregarse el hidróxido de amonio la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente con agitación. Después de 2,5 horas, la mezcla de la reacción se enfría a 0°C y se agrega cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de la reacción es casi 0. La mezcla de la reacción se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar 14 g (95%) del producto deseado puro.

Paso C. Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico

Una solución 2 M de TMS diazometano en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmol) se agrega a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitr -benzoico (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 ml de 4:1 THF:MeOH a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al

terminarse el agregado, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, el TMS diazometano en exceso se destruye agregando cuidadosamente ácido acético. La reacción luego se concentra bajo presión reducida y se seca al vacío para dar 1,95 g (92%) del producto deseado puro.

Paso D Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-orto-tolilamino-benzoico

Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico (12,0 g, 51,7 mmol) se suspende en xilenos (60 ml) y se agrega orto-toluidina (55,2 ml, 517 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 36 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con una solución de HCl acuoso al 10%. Los lavados acuosos se extraen con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo fritado, enjuagando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) es casi pura. La segunda (1 litro) y la tercera (1 litro) fracciones son solo parcialmente puras. La primera fracción se concentra bajo presión reducida y se tritura con éter dietílico para dar 11,2 g (68%) del producto deseado puro como un sólido amarillo brillante.

Paso E: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico (1,57 g, 4,92 mmol), ácido fórmico (25 ml, 26,5 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C (1,57 g, 2,95 mmol) en 25 ml de EtOH se calientan con agitación a 95°C. Después de 16 h, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 0,5 g de 20% Pd(OH)₂/C y 10 ml de ácido fórmico. La mezcla de la reacción se calienta a 95°C con agitación. Después de 16 h, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita enjuagando con EtOH. El filtrado se concentra bajo presión reducida hasta que el producto deseado precipita. El producto deseado se recoge con filtración. El filtrado se concentra nuevamente hasta que precipita más producto deseado. El producto se recoge mediante filtración. Se repite varias veces la filtración del producto, con concentración de EtOH. Se recupera 1,09 g (74%) del producto deseado puro.

Paso F: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,47 g, 4,92 mmol) se suspende en una mezcla de THF.MeOH 1:1 (44 ml) y se enfría a -78°C baj una atmósfera de nitrógeno. Una solución de NIS (1,66 g,

7,39 mmol) en THF (2 ml) se agrega seguida por una solución de MeOH (2 ml) de TsOH H₂O (1,87 g, 9,84 mmol). Después de 30 min, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y se agrega 1 ml de cloruro de metileno. La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfría agregando una solución al 10% de Na₂S₂O₄. La mezcla de la reacción se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para dar 1,45 g (69%) del producto deseado puro.

Paso G: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,235 mmol) se suspende en DMF (2,5 ml) y se enfría a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega NaH (95%) (6 mg, 0,238 mmol). Después de 10 minutos, se agrega MeI (15 µl, 0,238 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 1,5 hora, la mezcla de la reacción se enfría con agua y se diluye con acetato de etilo y solución salina. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. La mezcla del producto crudo se purifica mediante FCC (10:1 cloruro de metileno:acetato de etilo) para

dar 36 mg (36%) del producto N3 de metilo deseado y 43 mg (43%) del producto de Ni metilo

Paso H: Ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

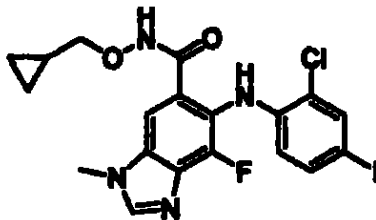
Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (34 mg, 0,077 mmol) se suspende en 1.1 THF MeOH (2 ml) y se agrega 20% NaOH (500 µl). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría a 0°C y se agrega una solución 1 M HCl gota a gota hasta que el pH es de 1 a 2. La reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida para dar 33 mg (100%) del producto deseado como un sólido blanco.

Paso I: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

Ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (30 mg, 0,071 mmol) se suspende en DMF (1 ml) y se agrega HOBt (11 mg, 0,085 mmol) seguido por trietil amina (22 µl, 0,162 mmol). Se agrega clorhidrato de ciclopropil metil hidroxilamina (10 mg, 0,085 mmol) (WO 0042022) seguido por EDCI (18 mg, 0,092 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava

con NH_4Cl saturado, solución salina, NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida. La mezcla de la reacción se purifica mediante FCC eluyendo con 20:1 cloruro de metileno.MeOH para dar 21 mg (61%) del producto puro deseado (11a) como un sólido beige. MS APCI (+) m/z 495 (M+1) detectado, MS APCI (-) m/z 493 (M-1) detectado, ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,12 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -133,71 (s).

Ejemplo 2



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b)

Paso A: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico

Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico (23,48 g, 101,1 mmol) se suspende en xilenos (125 mL) y se agrega anilina (92 mL, 1011 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 125°C durante 16 horas bajo N_2 . La mezcla

de la reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitan fuera de la solución. Los sólidos se recogen mediante filtración y se lavan con xilenos y luego éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmol) de sólido amarillo que es el producto deseado puro. El filtrado se concentra bajo presión reducida, se redisuelve en cloruro de metileno y se fluye a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran bajo presión reducida para dar un sólido marrón que se tritura con éter dietílico para dar 5,47 g (17,91 mmol) del sólido amarillo que es el producto deseado puro. El rendimiento del producto combinado es 27,69 g (90%): MS APCI (-) m/z 304 (M-1) detectado.

Paso B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico (16,70 g, 54,71 mmol), ácido fórmico (250 mL, 6,63 mol) y 20% Pd(OH)₂/C (9,00 g, 16,91 mmol) en etanol (250 mL) se agitan a 40°C durante dos horas bajo N₂ y luego a 95°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se tritura con éter dietílico para dar 13,47 g (86%) del producto deseado puro como un sólido tostado. MS APCI (+) m/z 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 284 (M-1) detectado

Paso C: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,47 g, 4,91 mmol) se suspende en 1.1 THF.MeOH (40 ml) y se enfría a -78°C . Se agrega pTsOH monohidratado (1,5 g, 7,4 mmol) seguido 5 minutos después por NIS (1,2 g, 5,2 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y luego se calienta lentamente a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción se enfría agregando 10% NaHSO_3 . Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se tritura con cloruro de metileno para dar 1,47 g (69%) del producto deseado puro como un sólido rojizo. LC/MS ESI (+) m/z 412 (M+1) detectado.

Paso D: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,4 g, 3,5 mmol) se disuelve en DMF (60 ml) y se agrega NCS (470 mg, 3,51 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante 144 h a temperatura ambiente y luego se calienta a 60°C . Después de 40 horas a 60°C , la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se enfría con 10% NaHSO_3 y se diluye con éter dietílico. Las

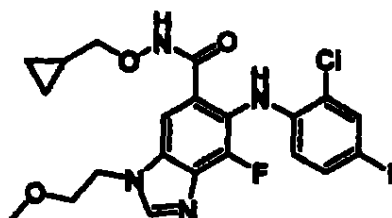
capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida para dar 1,24 g (80%) del producto deseado como un sólido marrón. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,1 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H).

Paso E. Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico
 Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (205 mg, 0,46 mmol) se disuelve en DMF (3 ml) y se agrega K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) seguido por MeI (36 μl , 0,58 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se concentra bajo presión reducida hasta casi secarse. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 saturado y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con 9:1 cloruro de metileno.MeCN da 35 mg (17%) del producto deseado. ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, MeOH-d_4) δ -133,8 (s).

Paso F. Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico
 Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico se transporta como se describió en el Ejempl 1 para dar ciclopropilmetoxi-

amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11b). ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,23 (m, 2H).

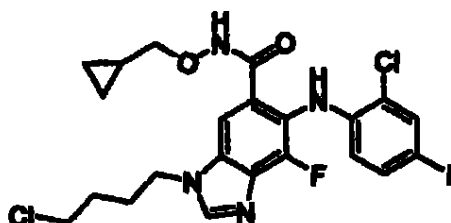
Ejemplo 3



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metoxi-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11c)

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metoxi-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11c) se prepara a partir de éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico y 1-bromo-2-metoxi-etano y se transporta como se describió anteriormente: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H), ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH- d_4) δ -134,91 (s).

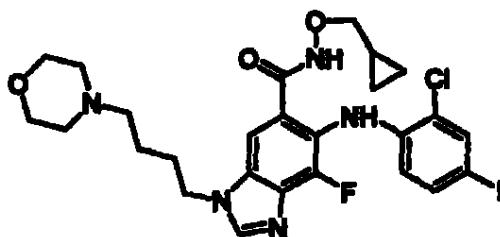
Ejemplo 4



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11d)

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11d) se prepara a partir de éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico y 1-bromo-4-cloro-butano y se transporta como se describió anteriormente: MS APCI (-) m/z 589, 591, 593 (M-, patrón de Cl) detectado.

Ejemplo 5

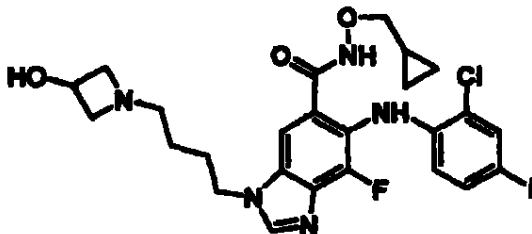


Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11e)

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11d) (45 mg, 0,076 mmol) se disuelve en DMF (0,5 ml) en un reactor de tubo de presión y se agrega NaI (19 mg, 0,12 mmol) seguido por morfolina (22 μ l, 0,25 mmol). La

mezcla de la reacción se purga con nitrógeno, se sella y se calienta a 65°C con agitación durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavan con agua y solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con 95:5 CH₃CN-MeOH da 36 mg (66%) del producto deseado (11a) como un sólido: MS APCI (-) m/z 640, 642 (M-, patrón de Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,65 (m, 6H), 2,41 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Ejemplo 6

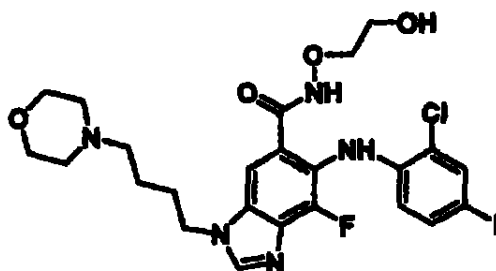


Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11f)

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-butil]-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11f) se prepara como se describió anteriormente usando tosilat de azetidín-3-ol y carbonato de potasio: MS APCI (-) m/z 626, 628 (M-, patrón

de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,34 (m, 3H), 3,61 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H), ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH- d_4) δ -133,38 (s).

Ejemplo 7



(2-Hidroxí-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11g)

Paso A: (2-Hidroxí-etoxi)-amida del ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

Ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (70 mg, 0,134 mmol) se suspende en DMF (1 ml) bajo nitrógeno y se agrega trietil amina (44 µl, 0,32 mmol) seguido por HOBT (25 mg, 0,16 mmol). Después de 5 minutos, se agrega O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (WO 0206213) (17 mg, 0,16 mmol) seguido por EDCI (31 mg, 0,16 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con 1:1 acetato de etilo:THF. Los compuestos orgánicos se lavan con NaHCO₃ saturado, NH₄Cl saturado y solución salina, y se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante trituración con cloruro de metileno da 80 mg (98%) del

producto deseado. MS APCI (-) m/z 605, 607, 609 (M-, patrón de Cl) detectado.

Paso B: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

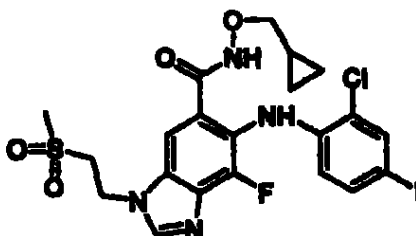
(2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico se prepara a partir de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-cloro-butil)-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como se describió anteriormente. MS APCI (-) m/z 656, 658 (M-, patrón de Cl).

Paso C: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

(2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yod - fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (24 mg, 0,036 mmoles) se suspende en THF (1 ml) y se agrega 1,0 N solución de HCl (0,18 ml, 0,182 mmoles) Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se neutraliza con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. La mezcla de la reacción cruda se purifica mediante FCC eluyendo con 10% MeOH:DCM para dar 12 mg (52%) del producto deseado puro (11g) como un sólido blanc : MS APCI

(-) m/z 630, 632 (M-, patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,66 (m, 6H), 2,41 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH-d_4) δ -135,94 (s).

Ejemplo 8



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11h)

Paso A: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (220 mg, 0,494 mmol) se disuelve en 1:1 THF:DMF (2 ml) bajo nitrógeno y se agrega K_2CO_3 (69 mg, 0,499 mmol) seguido por metil vinil sulfona (51 μl , 0,592 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se

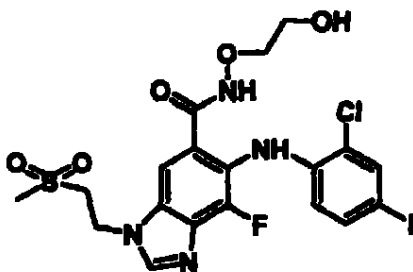
lavan con NaHCO_3 saturado y solución salina, y se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con 1:1 cloruro de metileno:MeCN da 122 mg (45%) del producto deseado como un sólido blancuzco

Paso B. Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

La hidrólisis y el acoplamiento que se describieron anteriormente dan el producto deseado (11h): MS APCI (-) m/z 605, 607 (M-, patrón de Cl) detectado, ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 10,95 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,93 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,75 (dd, 2H), 2,98 (s, 3H) 1,09 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) δ -132,31 (s).

Ejemplo 9

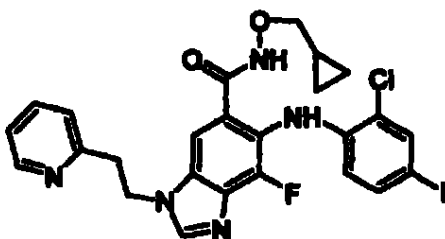
Los siguientes compuestos se preparan en forma similar usando el aceptor de Michael apropiado e hidroxilamina.



(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-

benzimidazol-5-carboxílico (11i): MS APCI (-) m/z 595, 597

(M-, patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,67 (m, 2H) 2,98 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH- d_4) δ -134,00 (s).



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etil)-3H-

benzimidazol-5-carboxílico (11j): MS APCI (+) m/z 606, 608

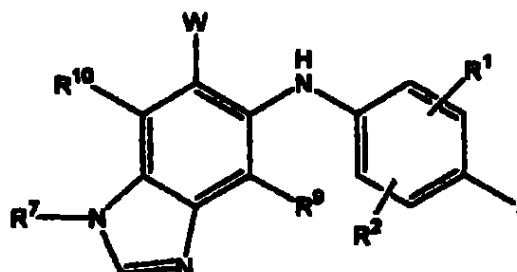
(M+, patrón de Cl) detectado; MS APCI (-) m/z 604, 606 (M-, patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,47 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,26 (dd, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,75 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,25 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH- d_4) δ -134,62 (s).

La invención y la forma y el proceso de fabricación y uso de ella, se describen ahora en términos completos, claros, concisos y precisos como para permitir a cualquier experto en el arte al cual pertenece, fabricarla y usarla. Se debe entender que lo antedicho describe realizaciones preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones en ella sin apartarse del espíritu o alcance de la presente

invención que se expone en las reivindicaciones. Para señalar particularmente y reivindicar en forma distinguible el objeto que se considera la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

y sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas y solvates de él, en donde

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

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , ciclalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_2$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_2(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, donde cada porción

de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, aril, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, y alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de C_2-C_{10} , alquino de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , aril, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR''''$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''''$, $-NR'C(NCN)NR'R''''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

R' , R'' y R''' independientemente se seleccionan de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo,

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

dos cualquiera de R', R'', R''' o R'''' pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o

R³ y R⁴ pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SO₂R''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R'', -NR'C(NCN)NR''R'', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o

R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, o

R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o

heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R'''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R'''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^6 se selecciona de trifluorometilo; y alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R'''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR'''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R'''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno; y alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , ciclalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquil, heterociclilo, y

heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-C(O)$ (alquilo de C_1-C_{10}), $-C(O)$ (arilo), $-C(O)$ (heteroarilo) y $-C(O)$ (heterociclilo), cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1-5 grupos que se seleccionan independientemente de

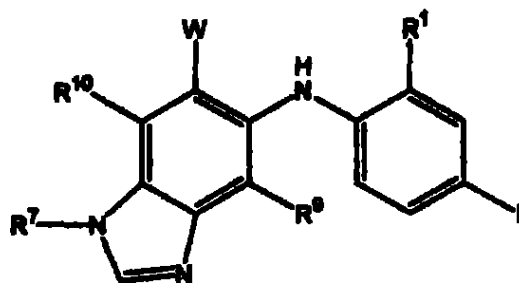
$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^3$, y

alquilo de C_1-C_{10} , alquénilo de C_2-C_{10} , y alquínilo de C_2-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1 o 2 grupos que se seleccionan independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$,

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

j es 1 o 2.

2. Un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas y solvatos de él, en donde,

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

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_2$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_2(CR^4R^5)_n$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -aril, $-O(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aril, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan del grupo formado por oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, y alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil , y heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

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

dos cualquiera de R' , R'' , R''' o R'''' pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10

miembros, cada uno de los cuales se sustituye con uno a tres grupos que se seleccionan del grupo formado por halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o

R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, o R^4 y R^5 independientemente representan hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ; o

R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^6 se selecciona de trifluorometilo; y

alquilo de C_1-C_{10} , ciclalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitr, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno; y

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aril, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$,

$-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}), $-C(O)$ (alquilo de C_1-C_{10}), $-C(O)$ (arilo), $-C(O)$ (heteroarilo) y $-C(O)$ (heterociclilo), cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1-5 grupos que se seleccionan independientemente de

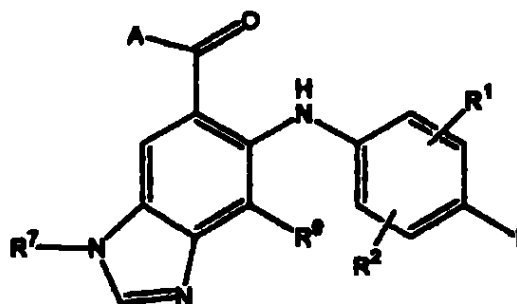
$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, y

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , y alquinilo de C_2-C_{10} , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1 o 2 grupos que se seleccionan independientemente de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

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

j es 1 o 2.

3. Un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas y solvatos de él, en donde:

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

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_n$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_n$ -heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aril, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de ox, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo; y

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de

alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''''$, $-NR'C(NCN)NR'R''''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo,

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

R'''' se selecciona de alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo; o dos cualquiera de R' , R'' , R''' o R'''' pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; o

R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se

seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SO₂R''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R'', -NR'C(NCN)NR''R'', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo; o

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, o

R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con uno a tres grupos que seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SO₂R''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R'', -NR'C(NCN)NR''R'', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R⁶ se selecciona de trifluorometilo; y

alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroaril y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan

independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R' se selecciona de hidrógeno; y

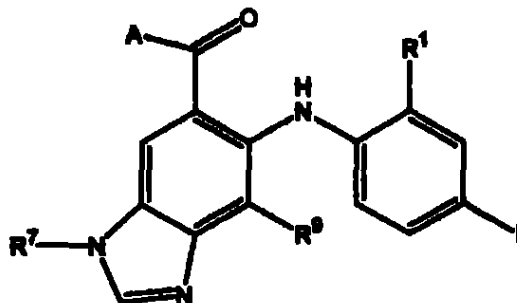
alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aril, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^3C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

A se selecciona de $-C(O)OR^3$ o $-C(O)NR^4OR^3$;

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

j es 1 o 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , heterocicloalquilo de C_3-C_7 o heterocicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales puede sustituirse optativamente con 1-3 grupos que se seleccionan de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^9 es hidrógeno o halógeno, y

R^1 es alquilo inferior o halógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^9 es fluoro.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es metilo o cloro

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde A es $-C(O)NR^4OR^3$.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , heterocicloalquilalquilo de C_3-C_7 o heterocicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1 - 3 grupos se selecciona optativamente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilol, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^{10} es hidrógeno; y

W es $-C(O)OR^3$ o $-C(O)NR^4OR^3$

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde W es $-C(O)NR^4OR^3$.

11. Un compuest de acuerdo con la reivindicación 2 en donde

R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , heterocicloalquilo de C_3-C_7 o heterocicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1 - 3 grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^6$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R^9 es hidrógeno o halógeno,

R^{10} es hidrógeno; y

W es $-C(O)OR^3$ o $-C(O)NR^4OR^3$.

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde W es $-C(O)NR^4OR^3$

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de

ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yod -fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metoxi-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(4-cloro-butil,-6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico;

(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-morfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazole-5-carboxílico;

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico; y

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-piridin-2-il-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

14. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

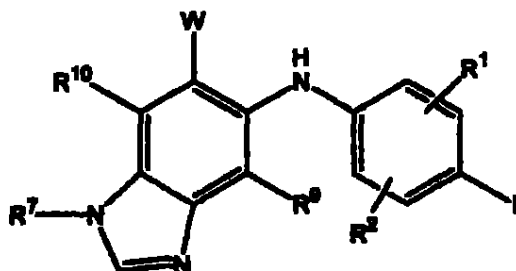
15. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16 Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 al mamífero.

17. Un método para el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 al mamífero

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se revelan compuestos de la fórmula I



I

Y sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de ellos,

En donde W, t, R¹, R², R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son lo definido en la memoria descriptiva

Tales compuestos son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en los mamíferos. También se revela un método de uso de esos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, y composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 September 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/077855 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/5377
314439, 314184, C07D 413/02 413/02, 239/14

(74) Agent: NOE, Jeremy, E., McDonnell Boehnen Halbert & Berghoff, Suite 3200, 300 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(21) International Application Number
PCT/US2003/007565

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date: 13 March 2003 (13.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/364 164 13 March 2002 (13.03.2002) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Applicant (for all designated States except US): ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US] 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

Published:

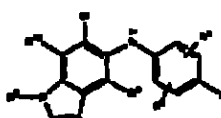
— with international search report

(72) Inventors and
(73) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE, Ed, M [US/US] PO, Box 1727, Lyons, CO 80540 (US); LYSSIKATOS, Joseph, P [US/US] 1720 Eldorado Circle, Superior, CO 80027 (US); HURLEY, Brian, T [US/US] 3725 Birchwood Drive, #22, Boulder, CO 80304 (US); MARLOW, Allison, L. [US/US] 2722 Juniper Avenue #57, Boulder, CO 80304 (US).

(88) Date of publication of the international search report: 4 March 2004

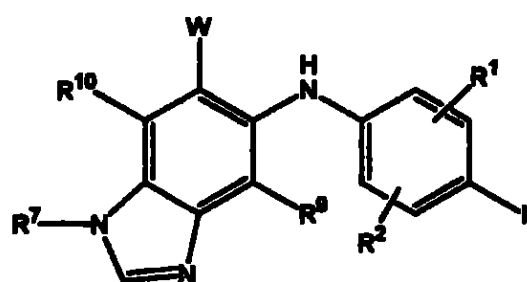
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N3-ALKYLATED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS MEK INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ and R¹² are as defined in the specification. Such compounds are MEK inhibitors and useful in the treatment of hyperproliferative diseases such as cancer and inflammation, in mammals. Also disclosed is a method of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, and pharmaceutical compositions containing such compounds.

WO 2003/077855 A3



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	☒	☒
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	☒	☒
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☒
Descripción de la invención	☒	☒
Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	☒
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA (☒)	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS O MAYA
Apoderado
ARRAY BIOPHARM

Oficio N° 66862

ASUNTO

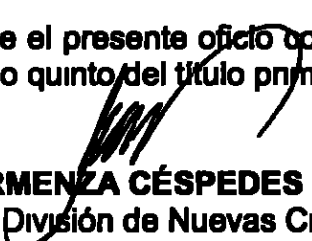
Radicación N°	04-90140
Solicitud internacional	PCT/US03/07565
Fecha inicio fase nacional	2004-10-13
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k Decisión 486)
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica
- El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al Capítulo I ó II del PCT, porque la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

24 SET. 2004
202063