



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-20045

21 EXPEDIENTE N° _____

54 TÍTULO " COMPUESTOS DE TIOFENO" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 409/04 A61K31/4184, A61P35/00.

71 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION _____

DOMICILIO FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE _____
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 31 1995 _____

SS

GA

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05020045 00000000 Folios: 413
Fecha (AMB): 2005-03-03 16:28:07
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-Marzo-2005

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION. Dirección: One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ANDREWS, III, Clarence, W.; CHEUNG, Mul; DAVIS-WARD, Ronda, G.; DREWRY, David, Harold; EMMITTE, Kyle, Allen; HUBBARD, Robert, Dale; KUNTZ, Kevin, W.; LINN, James, Andrew; MOOK, Robert, Anthony; SMITH, Gary, Keith y VEAL, James, Marvin. Dirección: GlaxoSmithKline Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park NC 27709 y 8916 Weaver Crossing Road, Apex, NC 27502. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2003/024272</u> Fecha: <u>04.08.2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO2004/014899 A1</u> Fecha: <u>19.02.2004</u>			
6 Título (54) "COMPUESTOS DE TIOFENO"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 408/04</u> <u>A61K31/4184 ; A61P35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>08.08.2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/402,008</u>
9 Comprobante de Pago No. <u>05-14,797</u> Fecha: <u>Febrero 25 de 2005</u>			

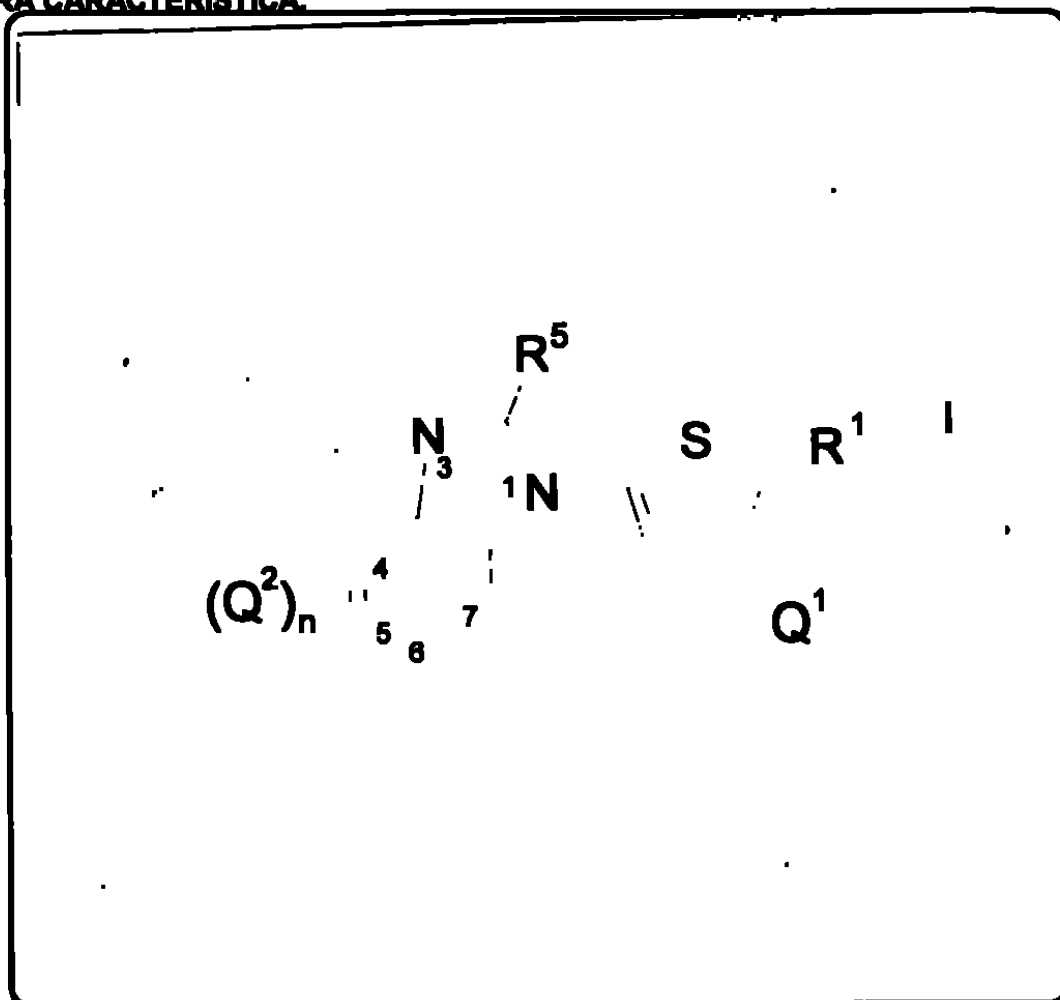
ANEXOS

10

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor 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 el 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue presentado originalmente en Fase Internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y listado de Secuencias.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Firma manuscrita]

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85828845 88888888 Folios: 413
Fecha (AMD): 2005-03-03 16:28:07
Tramite : 811 PC7-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,797
FECHA : FEBRERO 25 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLGRED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609494	25/02/2005	4,667,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER

Notario Público de Londres, Inglaterra

03 SET 2004

03 SET 2004



SCRIVENER
NOTARIES



DE PINNA

26 Piccadilly London W1D 0LJ

Telephone: +44 (0)20 7330 2000 Facsimile: +44 (0)20 7330 0005 LXX No. 44881 Piccadilly 3

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / A été signé par **Martin E Buchner**

Acting in the capacity of / Agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / Est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

Certified/Attesté
6. the/le **26 August 2004**

5. at London/à Londres

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G499867**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en One Franklin Plaza, Filadelfia,
Estado de Pennsylvania 19101,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at One Franklin Plaza, Philadelphia,
State of Pennsylvania 19101,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements, to take all those measures which may be necessary for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

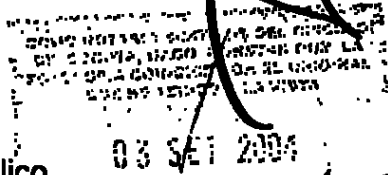
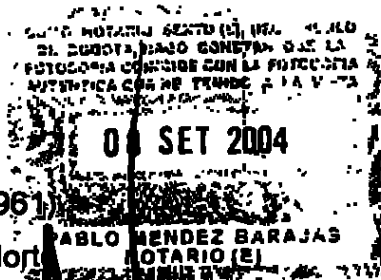
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

- 1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- 2. Este documento público
- 3. ha sido firmado por Martin E Buchner
- 4. actuando como Notario Público
- 5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

- 6. en Londres
- 7. el 26 de agosto de 2004
- 8. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 9. Número G499867
- 10. Firma: (ilegible)
- 11. Sello/Estampilla
- 12. M. Monaghan
- 13. Sello de la Oficina de Asuntos



TRADUCCION OFICIAL
REPUBLICA DE CHILE 2197

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258647

Anita Escobar

COYA FIRMA APECECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 SET 2004

PABLO MENDEZ BARRAL
NOTARIO

REGISTRACIONES
JEFATURA D.C.

COMO NOTARIO SUPLENTE DEL FISCULO
DE NOTARIA, EN LA CANTIDAD DE LA
AUTENTICACION DEL DOCUMENTO

08 SET 2004

N

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO DENTO EL CUI...
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA
MANO
08 SET 2004

03 SET 2004



Expediente No		05020245	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: <i>Akte Final</i>			

Adio = 9 y 10 exhoelo
11 y 12 looj des
4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/24272

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D 409/04 C07D409/14 C07D491/04 A61K31/4184 A61P35/00
/(C07D491/04, 319:00,235:00), (C07D491/04, 321:00,235:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W; KOESTER TIMOTHY J (US); BILODEAU MARK T (US); M) 9 de marzo de 2000 (2000-03-09) página 46; reivindicaciones	1,21
A	WO 01 00587 A (RAHMAN SHAHZAD SHAROOQ ; SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB); FARINA CARLO) 4 de enero de 2001 (2001-01-04) reivindicaciones	1,21

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de noviembre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/12/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70)340-3016

Funcionario autorizado

Chouly, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/24272

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	CORRAL C. ET AL: "Reacciones de 3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo. Síntesis del 5-azolil-3-hidroxitiofen-2-carboxilatos de metilo JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 24, no. 5, 1987, páginas 1301-1303, XP002263093 PROVO US el artículo completo, particularmente esquemas 1,2 y página 1302, compuesto nr. 11	1,30

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/24272**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 24-29, 34-36 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
GLAXOSMITHKLINE
Corp. Intellectual Property Dept.
Attn. Levy, David J.
Five Moore Drive
PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year) 19/12/2003

Applicant's or agent's file reference
PU4870WO

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 03/24272

International filing date
(day/month/year) 04/08/2003

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 18:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patensan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chloe Pasturel

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 29 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 208(jj)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/ may accompany the amendments?

Letter (Section 208(h)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

15

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Plate 45.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Plate 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

16

Information on applications for

PCT/US 03/24272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/04 C07D409/14 C07D491/04 A61K31/4184 A61P35/00
 //(C07D491/04,319:00,235:00),(C07D491/04,321:00,235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

II. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than plaintext documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W ;KOESTER TIMOTHY J (US); BILODEAU MARK T (US); M) 9 March 2000 (2000-03-09) page 46; claims	1,21
A	WO 01 00587 A (RAHMAN SHAHZAD SHAROOQ ;SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB); FARINA CARLO) 4 January 2001 (2001-01-04) claims	1,21
	-/-	

X Further documents are listed in the continuation of box C.

Patient family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E earlier document has published on or after the international filing date
- *I document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (see specification)
- *O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.**
- "A" document member of the same patent family**

Date of the school completion of the international search

27 November 2003

Date of mailing of the international search report

19/12/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5510 Polarisweg 2
Munich - 82030 HV Germany
Tel. (+51-70) 340-2000, Tx. 31 651 apo et,
Fax (+51-70) 340-2010

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/24272

12

C. (Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CORRAL C. ET AL: "Reactions of methyl 3-hydroxythiophene-2-carboxylate. Synthesis of methyl 5-azolyl-3-hydroxythiophene-2-carboxylates" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 24, no. 5, 1987, pages 1301-1303, XP002263093 PROVO US the whole article, particularly schemes 1,2 and page 1302, compound nr. 11	1,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/24272

18

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 24-29, 34-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/24272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012089	A	09-03-2000	AU 760020 B2 08-05-2003
		AU 3078999 A	21-03-2000
		CA 2341409 A1	09-03-2000
		EP 1109555 A1	27-06-2001
		JP 2002523459 T	30-07-2002
		WO 0012089 A1	09-03-2000
		US 6162804 A	19-12-2000
		US 6465484 B1	15-10-2002
WO 0100587	A	04-01-2001	AU 6152200 A 31-01-2001
		WO 0100587 A1	04-01-2001
		EP 1187813 A1	20-03-2002
		JP 2003503390 T	28-01-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

19 de Febrero de 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/014899 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 409/04, 409/14, 491/04, A61K 31/4184, A61P 35/00// (C07D 491/04, 319:00, 235:00) (C07D 491/04, 321:00, 235:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/024272

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de agosto de 2003
(04.08.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 60/402,008 8 de agosto de 2002 (08.08.2002) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]: One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/ solicitantes (para Estados Unidos solamente): ANDREWS, III, Clarence, W [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). CHEUNG, Mut [CN/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DAVIS-WARD, Ronda, G [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). DREWRY, David, Harold [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). EMMITTE, Kyle, Allen [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). HUBBARD, Robert, Dale [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). KUNTZ, Kevin, W [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

LINN, James, Andrew [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). MOOK, Robert, Anthony [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). SMITH, Gary, Keith [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). VEAL, James, Marvin [US/US]; 8916 Weaver Crossing Road, Apex, NC 27502 (US).

(74) Agentes: LEVY, David, J et al; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(81) Estados Designados (nacional): 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, GE, GH, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

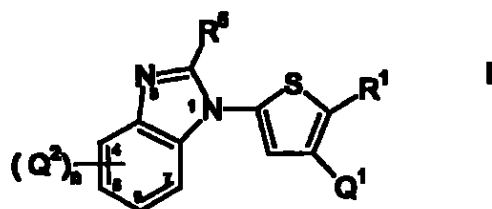
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF,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

Publicado:

- con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE TIOFENO



(57) Resumen: La presente invención provee compuestos de fórmula (I): (I) composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, procedimientos para la preparación de los mismos, y su uso como agentes farmacéuticos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014899 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 409/04,
409/14, 491/04, A61K 31/4184, A61P 35/00 // (C07D
491/04, 319:00, 235:00) (C07D 491/04, 321:00, 235:00)

LINN, James, Andrew [US/US]; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park,
NC 27709 (US). MOOK, Robert, Anthony [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27709 (US). SMITH, Gary;
Kath [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
VEAL, James, Marvin [US/US]; 8916 Weaver Crossing
Road, Apex, NC 27502 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/024272

(22) International Filing Date: 4 August 2003 (04.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/402,008 8 August 2002 (08.08.2002) US

(74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).

(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, GH, GM,
HN, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDREWS, III,
Clarence, W [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709
(US). CHEUNG, Mai [CN/US]; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park,
NC 27709 (US). DAVIS-WARD, Ronda, G [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Re-
search Triangle Park, NC 27709 (US). DREWRY, David,
Harold [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).
EMMITT, Kyle, Allen [US/US]; GlaxoSmithKline,
Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park,
NC 27709 (US). HUBBARD, Robert, Dale [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27709 (US). KUNTZ, Kevin,
W [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO
Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

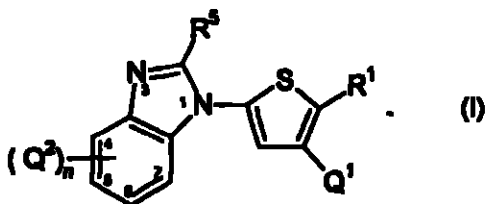
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: THIOPHENE COMPOUNDS



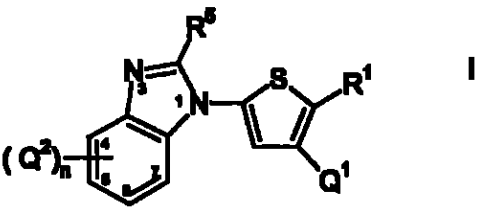
(57) Abstract: The present invention provides compounds of for-
mula (I): (I) pharmaceutical compositions containing the same, pro-
cesses for preparing the same and their use as pharmaceutical agents.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

5



en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)OR⁸, -C(O)N(R⁷)-R₂-OR⁸, -C(O)N(R⁷)-Ph, -C(O)N(R⁷)-R²-Ph, -C(O)N(R⁷)C(O)R⁸, -C(O)N(R⁷)CO₂R⁸, -C(O)N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)S(O)₂R⁸, -R₂-OR⁷, -R₂-O-C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(S)N(R⁷)-Ph, -C(S)N(R⁷)-R₂-Ph, -R₂-SR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)N(R⁸)-Ph, -C(=NR⁷)N(R⁸)-R²-Ph, -R²-NR⁷R⁸, -CN, -OR⁷, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂N(R⁷)-Ph, -S(O)₂N(R⁷)-R²-Ph, -NR⁷R⁸, N(R⁷)-Ph, -N(R⁷)-R²-Ph, -N(R⁷)-SO₂R⁸ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, -OH, -R²-OH, -O-alquilo, -R²-O-alquilo, -NH₂, -N (H)alquilo, -N(alquilo)₂, -CN y -N₃;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1

a 2 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, oxo, -OH, -R²-OH, -O-alquilo, -R²-O-alquilo, -NH₂, -N(H) alquilo, -N(alquilo)₂, -CN y -N₃;

Q¹ es un grupo de la fórmula: -(R²)_a-(Y¹)_b-(R²)_c-R³

5 a, b y c son el mismo o diferentes y son cada uno independientemente 0 ó 1 y por lo menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Q² es un grupo de la fórmula: -(R²)_{aa}-(Y²)_{bb}-(R²)_{cc}-R⁴ o dos grupos Q² adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, -OR⁷, -S(O)_rR⁷ y -NR⁷R⁸ y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S;

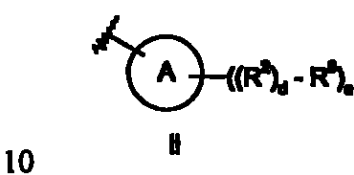
aa, bb y cc son el mismo o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

20 cada Y¹ y Y² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de -O-, -S(O)_r-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-, -OC(O)N(R⁷)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-, -N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)-CO₂- y -N(R⁷)C(O)N(R⁸)-;

25 cada R² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilenilo, alquenilenilo

y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_dR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (ii):



en donde :

el anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 4 átomos heterogéneos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, y un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S

cada d es 0 ó 1;

e es 0, 1, 2, 3, o 4;

20 cada R^8 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-CH(OH)-R_2-OH$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2-R^2-Ph$, $-CO_2-R^2-Het$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^7$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$,

25

-CR⁷=N-OR⁸, =O, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)Ph, -OC(O)Het, -OC(O)NR⁷R⁸, -O-R²-S(O)₂R⁷, -S(O)_fR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂Ph, -S(O)₂Het, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)CO₂R⁸, -N(R⁷)-R²-CO₂R⁸, -N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -N(R⁷)-R²-C(O)NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)Ph, -N(R⁷)C(O)Het, 5 -N(R⁷)Ph, -N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)NR⁷-R²NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Ph, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-R²-Het, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -N(R⁷)-R²-S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

en donde Q¹ se define en donde b es 1 y c es 0, R³ no es halógeno, -C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, 10 -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁸, -OR⁷, -S(O)_fR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

en donde Q² se define en donde bb es 1 y cc es 0, R⁴ no es halógeno, -C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)_fR⁷, 15 -S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, OR⁷, -S(O)_fR⁷, -NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷, -NHC(O)NR⁷R⁸, y -NHS(O)₂R⁷;

f es 0, 1, o 2; y

20 cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

en donde R¹ es -CO₂CH₃ y n es 0, Q¹ no es -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o derivado 25 fisiológicamente funcional del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$ y $-C(O)N^7R^8$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CO_2R^7$ y $-C(O)N^7R^8$.

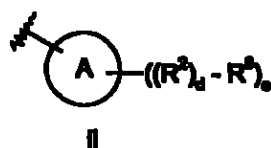
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en donde b es 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Q^1 se define en donde b es 1 e Y^1 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-N(R^7)SO_2-$, y $-N(R^7)C(O)-$,

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Q^1 se define en donde b es 1 e Y^1 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-N(R^7)SO_2-$, y $-N(R^7)C(O)-$,

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde c es 1.

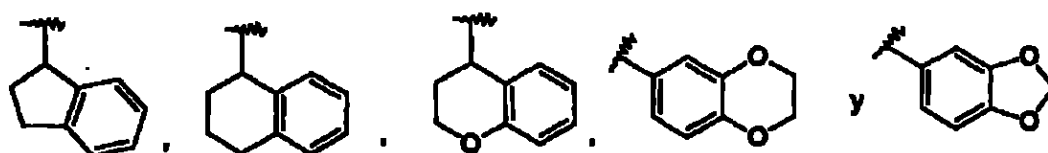
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^3 se selecciona de grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, y un grupo de la fórmula (ii):



9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el

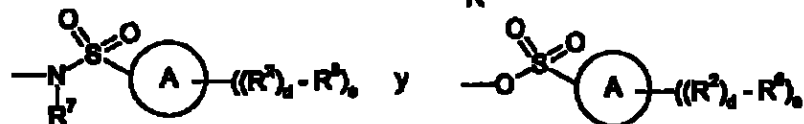
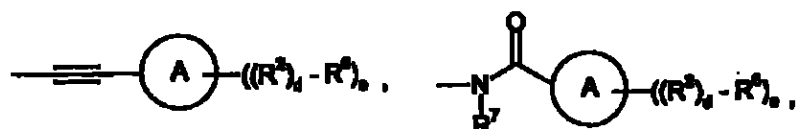
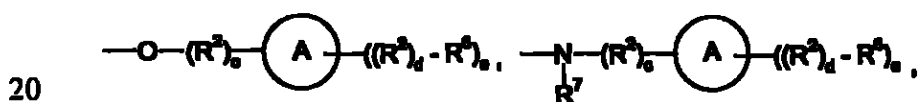
Anillo A se selecciona de arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S.

- 5 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de cicloalquilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, benzofurano, 10 benciimidazol, piridilo,



- 15 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste de

-OH, -O-alquilo, -O-alquénilo, -O-alquínilo,



12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y e es 0, 1, 2, o 3.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y d es 0.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-OR^7$, $-S(O)_rR^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$ y $-CN$.

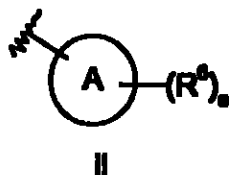
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde n es 0, 1, o 2.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde Q^2 se define en donde bb es 1 e Y_2 es $-O-$, $-S(O)_r-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-N(R^7)SO_2-$, y $-N(R^7)C(O)-$, $N(R^7)CO_2-$, y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde cc es 1.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde cada R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $C(O)NR^7R^8$, $-OR^7$, $S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)_2R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$ y $-CN$ y

N₃ y un grupo de la fórmula (ii):



5

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R⁵ es H, halógeno, alquilo o -NR⁷R⁸.

20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)-
10 bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;

5-(5-(Metiloxi)-6-{[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi}-1H-
bencimidazol-1-il)-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxil)-2-
tiofencarboxamida;

3-[1-(2-Clorofenil)etoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
15 tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-metilfenil)etoxi]
tiofen-2-carboxamida;

5-(5-Amino-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]
tiofen-2-carboxamida;

20 5-{6-[(4-Piperidinilmetil)oxi]-1H-bencimidazol-1-il)-3-({[2-
(trifluorometil)fenil-metil]oxi)-2-tiofencarboxamida;

5-(6-(Metiloxi)-5-{[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]oxi}-1H-
bencimidazol-1-il)-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-
tiofencarboxamida;

25 5-[6-{{(Dimetilamino)propil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-

- il]-3-([2-(trifluorometil)fenilmetil]oxi)-2-tiofencarboxamida;
 5-(5-(Metiloxi)-6-[2-(4-morfolinil)etil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenilmetil]oxi)-2-tiofencarboxamida;
 5-[6-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil) bencil] oxi} tiofen-2-carboxamida;
 5-[6-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
 5-[5-Fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
 10 5-[6-(Metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil)-bencil]oxi}-tiofen-2-carboxamida;
 3-[(3-Bromopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[2-(trifluorometoxi) bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
 15 3-[2-(Difluorometoxi)bencil]oxi}-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;
 3-[(2-Cloropiridin-3-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
 20 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-fluoropiridin-3-il)metoxi]tiofen-2-carboxamida;
 3-[(2-Aminopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;
 3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
 25

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi]
tiofen-2-carboxamida;

3-[(3-Aminobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;

5 5-(6-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]-
oxi]tiofen-2-carboxamida;

3-[(2,6-Diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;

3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
10 tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-formilbencil)oxi]
tiofen-2-carboxamida;

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi] tiofen-
2-carboxamida;

15 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi]tiofen-2-
carboxamida;

5-(6-Metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)
bencil]oxi]tiofen-2-carboxamida;

2-metilbencenesulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-
20 1H-bencimidazol-1-il)tien-3-ilo,

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
fisiológicamente funcionales de los mismos.

21. Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

25 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 21, que comprende además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende además un agente
5 quimioterapéutico.

24. Un método para tratar una condición mediada por PLK en un animal, dicho método comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

10 25. Un método para tratar un neoplasma susceptible en un animal, dicho método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde
15 dicho neoplasma susceptible se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endométrico, melanoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y cuello, y carcinoma esofágico.

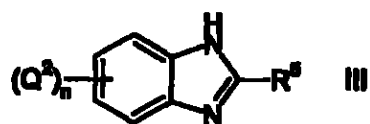
20 27. Un método para tratar una condición caracterizada por la proliferación celular inadecuada en un animal, dicho método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

25 28. Un método para inhibir la proliferación de una célula, dicho

método comprende poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 suficiente para inhibir la proliferación de la célula.

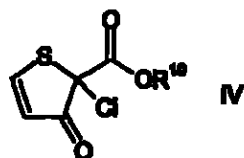
29. Un método para tratar mitosis en una célula, dicho método
5 comprende administrar a la célula una cantidad suficiente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 suficiente para inhibir la mitosis en la célula.

30. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, dicho procedimiento
10 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



con un compuesto de la fórmula (IV):

15



20

en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloaquenilo, y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados.

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, dicho procedimiento además comprende el paso de convertir un compuesto de la fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

25

32. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 30-31 que además comprende el paso de convertir un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a otro compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para usarse en terapia.

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de una condición mediada por PLK en un animal.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de una condición caracterizada por la inadecuada proliferación celular en un animal.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en la inhibición de la proliferación de una célula.

38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en la inhibición de mitosis en una célula.

39. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el

tratamiento de una condición mediada por PLK en un animal.

40. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

5 41. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición caracterizada por la inadecuada proliferación celular.

10 42. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

15

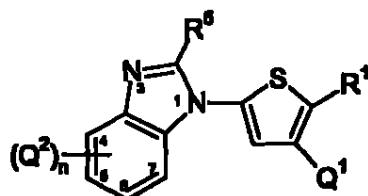
20

25

CLAIMS

1. A compound of formula (I):

5



wherein:

R¹ is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷,

10 -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)OR⁸, -C(O)N(R⁷)-R²-OR⁸, -C(O)N(R⁷)-Ph,
-C(O)N(R⁷)-R²-Ph, -C(O)N(R⁷)C(O)R⁸, -C(O)N(R⁷)CO₂R⁸, -C(O)N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸,
-C(O)N(R⁷)S(O)₂R⁸, -R²-OR⁷, -R²-O-C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(S)N(R⁷)-Ph,
-C(S)N(R⁷)-R²-Ph, -R²-SR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)N(R⁸)-Ph,

15 -C(=NR⁷)N(R⁸)-R²-Ph, -R²-NR⁷R⁸, -CN, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸,
-S(O)₂N(R⁷)-Ph, -S(O)₂N(R⁷)-R²-Ph, -NR⁷R⁸, N(R⁷)-Ph, -N(R⁷)-R²-Ph, -N(R⁷)-SO₂R⁸
and Het;

Ph is phenyl optionally substituted from 1 to 3 times with a substituent selected from
the group consisting of halo, alkyl, -OH, -R²-OH, -O-alkyl, -R²-O-alkyl, -NH₂,
-N(H)alkyl, -N(alkyl)₂, -CN and -N₃;

20 Het is a 5-7 membered heterocycle having 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from N, O
and S, or a 5-6 membered heteroaryl having 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected
from N, O and S, each optionally substituted from 1 to 2 times with a
substituent selected from the group consisting of halo, alkyl, oxo, -OH, -R²-OH,
-O-alkyl, -R²-O-alkyl, -NH₂, -N(H)alkyl, -N(alkyl)₂, -CN and -N₃;

25 Q¹ is a group of formula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b and c are the same or different and are each independently 0 or 1 and at least
one of a or b is 1;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

Q² is a group of formula: $-(R^2)_m-(Y^2)_n-(R^2)_o-R^4$

30 or two adjacent Q¹ groups are selected from the group consisting of alkyl,
alkenyl, -OR⁷, -S(O)R⁷ and -NR⁷R⁸ and together with the carbon atoms to

which they are bound, they form a C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkenyl, phenyl, 5-7 membered heterocycle having 1 or 2 heteroatoms selected from N, O and S, or 5-6 membered heteroaryl having 1 or 2 heteroatoms selected from N, O and S;

aa, bb and cc are the same or different and are each independently 0 or 1;

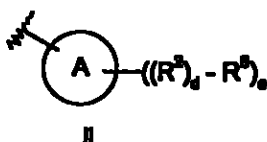
- 5 each Y¹ and Y² is the same or different and is independently selected from the group consisting of -O-, -S(O)₁₋₂-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₁₋₂-, -OC(O)N(R⁷)-, -OS(O)₁₋₂-, -S(O)₁₋₂N(R⁷)-, -S(O)₁₋₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-, -N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)CO₂- and -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-;

each R² is the same or different and is independently selected from the group

- 10 consisting of alkylene, alkenylene and alkynylene;

each R³ and R⁴ is the same or different and is each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)₁₋₂R⁷, -S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₁₋₂R⁸, -NO₂, -CN, -N₃ and a group of

- 15 formula (ii):



wherein:

- 20 Ring A is selected from the group consisting of C₃₋₁₀cycloalkyl, C₃₋₁₀cycloalkenyl, aryl, 5-10 membered heterocycle having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S and 5-10 membered heteroaryl having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S

each d is 0 or 1;

- 25 e is 0, 1, 2, 3 or 4;

each R⁸ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, Ph, Het, -CH(OH)-R²-OH, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -CO₂-R²-Ph, -CO₂-R²-Het, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)C(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)CO₂R⁷, -C(O)N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)S(O)₁₋₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁸, -O, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)Ph, -OC(O)Het, -OC(O)NR⁷R⁸,

- 30

39

- 5 $-O-R^2-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2Ph$, $-S(O)_2Het$, $-NR^7R^8$,
 $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)CO_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-CO_2R^8$, $-N(R^7)C(O)NR^7R^8$,
 $-N(R^7)-R^2-C(O)NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)Ph$, $-N(R^7)C(O)Het$, $-N(R^7)Ph$, $-N(R^7)Het$,
 $-N(R^7)C(O)NR^7-R^2-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)Ph$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)Het$,
 $-N(R^7)C(O)N(R^7)-R^2-Het$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-N(R^7)-R^2-S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ and
 $-N_3$;

- wherein when Q^1 is defined where b is 1 and c is 0, R^3 is not halo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$,
 $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$,
 $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ or $-N_3$;
10 wherein when Q^2 is defined where bb is 1 and cc is 0, R^4 is not halo, $-C(O)R^7$,
 $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$,
 $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$,
 $-NO_2$, $-CN$ or $-N_3$;

- R^5 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, OR^7 , $-S(O)_2R^7$,
15 $-NR^7R^8$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^7R^8$ and $-NHS(O)_2R^7$;

f is 0, 1 or 2; and

each R^7 and each R^8 are the same or different and are each independently selected
from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and
cycloalkenyl;

- 20 wherein when R^1 is $-CO_2CH_3$ and n is 0, Q^1 is not $-OH$;
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative
thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R^1 is selected from the group
25 consisting of $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$ and $-C(O)NR^7R^8$.

3. The compound according to claim 1, wherein R^1 is selected from the group
consisting of $-CO_2R^7$ and $-C(O)NR^7R^8$.

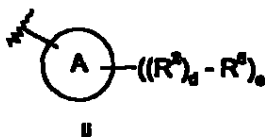
- 30 4. The compound according to any of claims 1-3, wherein b is 1.

5. The compound according to any of claims 1-4, wherein Q¹ is defined wherein b is 1 and Y¹ is selected from -O-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁷)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -N(R⁷)SO₂- and -N(R⁷)C(O)-.

6. The compound according to claim 5, wherein Q¹ is defined wherein b is 1 and Y¹ is selected from -O-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OS(O)₂-, -N(R⁷)SO₂- and -N(R⁷)C(O)-.

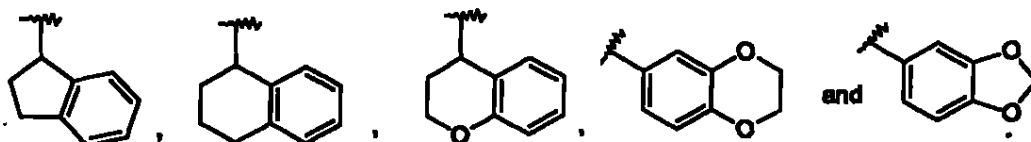
7. The compound according to any of claims 1-6, wherein c is 1.

8. The compound according to any of claims 1-7, wherein R³ is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, and a group of formula (ii):

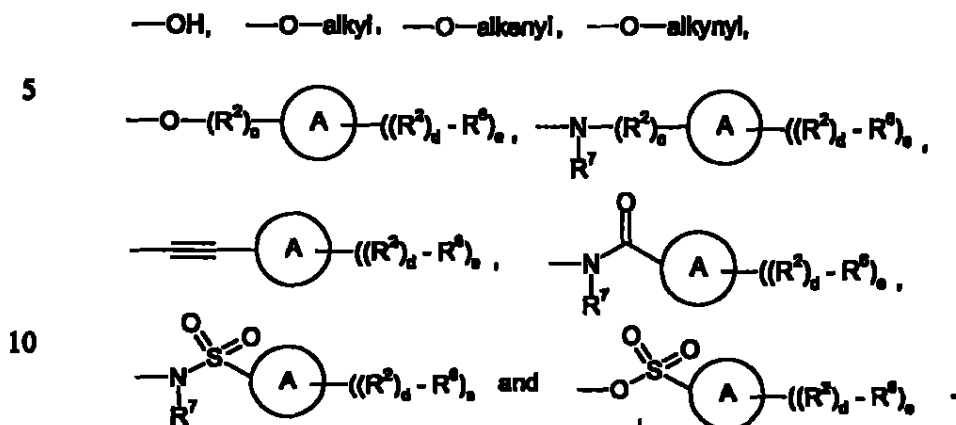


9. The compound according to any of claims 1-8, wherein R³ is a group of formula (ii) and Ring A is selected from aryl, 5-10 membered heterocycle having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S and 5-10 membered heteroaryl having 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S.

10. The compound according to any of claims 1-8, wherein R³ is a group of formula (ii) and Ring A is selected from the group consisting of cycloalkyl, tetrahydropyran, tetrahydrofuran, morpholine, piperidine, phenyl, naphthyl, thiophene, furan, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, imidazole, benzofuran, benzimidazole, pyridyl,



11. The compound according to any of claims 1-10, wherein Q^1 is selected from the group consisting of



12. The compound according to any of claims 1-11, wherein R³ is a group of formula (ii) and e is 0, 1, 2 or 3.

13. The compound according to any of claims 1-12, wherein R³ is a group of formula (ii) and d is 0.

14. The compound according to any of claims 1-13, wherein R³ is a group of formula (ii) and each R⁶ is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, —OR⁷, —S(O)_nR⁷, —SO₂NR⁷R⁸, —NR⁷R⁸, —N(R⁷)S(O)₂R⁸, —NO₂ and —CN.

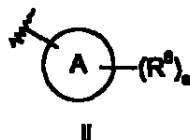
15. The compound according to any of claims 1-14, wherein n is 0, 1 or 2.

16. The compound according to any of claims 1-15, wherein Q² is defined wherein bb is 1 and Y² is —O—, —S(O)_n—, —N(R⁷)—, —C(O)—, —OC(O)—, —CO₂—, —C(O)N(R⁷)—, —OS(O)₂—, —N(R⁷)S(O)₂—, —N(R⁷)C(O)—, —N(R⁷)CO₂— and —N(R⁷)C(O)N(R⁷)—.

17. The compound according to any of claims 1-16, wherein cc is 1.

18. The compound according to any of claims 1-17, wherein each R^4 is the same or different and is independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ and a group of formula (ii):

5



19. The compound according to any of claims 1-18, wherein R^5 is H, halo, alkyl or $-NR^7R^8$.

10

20. A compound selected from the group consisting of:

5-(5,6-Dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)-benzyl]oxy)thiophene-2-carboxamide;

15 5-(5-(Methyloxy)-6-{[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]oxy}-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)oxy)-2-thiophenecarboxamide;

3-[1-(2-Chlorophenyl)ethoxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;

20 5-(5,6-Dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-[1-(2-methylphenyl)ethoxy] thiophene-2-carboxamide;

5-(5-Amino-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-[1-(2-chlorophenyl)ethoxy]thiophene-2-carboxamide;

5-{6-[(4-Piperidinyl)methyl]oxy}-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)oxy)-2-thiophenecarboxamide;

25 5-(6-(Methyloxy)-5-{[3-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)propyl]oxy}-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)oxy)-2-thiophenecarboxamide;

5-[6-{[3-(Dimethylamino)propyl]oxy}-5-(methyloxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)oxy)-2-thiophenecarboxamide;

30 5-(5-(Methyloxy)-6-{[2-(4-morpholinyl)ethyl]oxy}-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-([2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl)oxy)-2-thiophenecarboxamide;

- 5-[6-(2-Morpholin-4-ylethoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
5-[6-(2-Pyrrolidin-1-ylethoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
5 5-[5-Fluoro-6-(2-morpholin-4-ylethoxy)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
5-[6-(Methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}-thiophene-2-carboxamide;
3-[[3-Bromopyridin-4-yl]methoxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
10 5-(5,6-Dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-{[2-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
3-{[2-(Difluoromethoxy)benzyl]oxy}-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
15 3-[[2-Chloropyridin-3-yl]methoxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
5-(5,6-Dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-{[2-fluoropyridin-3-yl]methoxy}thiophene-2-carboxamide;
3-[[2-Aminopyridin-4-yl]methoxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
20 3-[[6-Chloro-1,3-benzodioxol-5-yl]methoxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
5-(5,6-Dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-{[2-nitrobenzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
25 3-[[3-Aminobenzyl]oxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
5-(6-Bromo-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
3-[[2,6-Dichlorobenzyl]oxy]-5-(5,6-dimethoxy-1*H*-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
30

- 3-[(2-Bromobenzyl)oxy]-5-(5,6-dimethoxy-1H-benzimidazol-1-yl)thiophene-2-carboxamide;
5-(5,6-Dimethoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-3-[(2-formylbenzyl)oxy]thiophene-2-carboxamide;
5 5-(1H-Benzimidazol-1-yl)-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
5-(1H-Benzimidazol-1-yl)-3-[(2-nitrobenzyl)oxy]thiophene-2-carboxamide;
5-(6-Methoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-3-{[2-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}thiophene-2-carboxamide;
10 2-(Aminocarbonyl)-5-(5,6-dimethoxy-1H-benzimidazol-1-yl)thien-3-yl 2-methylbenzenesulfonate
and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.
- 15 21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-20.
22. The pharmaceutical composition according to claim 21 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
- 20 23. The pharmaceutical composition according to claim 21 further comprising a chemotherapeutic agent.
24. A method for treating a condition mediated by PLK in an animal, said method
25 comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-20.
25. A method for treating a susceptible neoplasm in an animal, said method
30 comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-20.

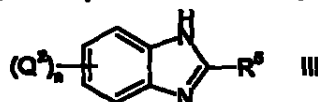
26. The method according to claim 25, wherein said susceptible neoplasm is selected from the group consisting of breast cancer, colon cancer, lung cancer, prostate cancer, lymphoma, leukemia, endometrial cancer, melanoma, ovarian cancer, pancreatic cancer, squamous carcinoma, carcinoma of the head and neck, and esophageal carcinoma.

27. A method for treating a condition characterized by inappropriate cellular proliferation in an animal, said method comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-20.

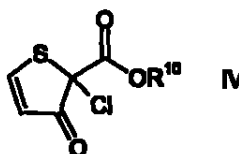
28. A method for inhibiting proliferation of a cell, said method comprising contacting the cell with an amount of a compound according to any of claims 1-20 sufficient to inhibit proliferation of the cell.

29. A method for inhibiting mitosis in a cell, said method comprising administering to the cell an amount of a compound according to any of claims 1-20 sufficient to inhibit mitosis in the cell.

30. A process for preparing a compound according to any of claims 1-20, said process comprising reacting a compound of formula (III):



with a compound of formula (IV):



wherein R^{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and suitable carboxylic acid protecting groups.

31. The process according to claim 30, said process further comprising the step of converting a compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.
- 5 32. The process according to any of claims 30-31 further comprising the step of converting a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof to another compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.
- 10 33. A compound according to any of Claims 1-20 for use in therapy.
34. A compound according to any of Claims 1-20 for use in the treatment of a condition mediated by PLK in an animal.
- 15 35. A compound according to any of claims 1-20 for use in the treatment of a susceptible neoplasm in an animal.
36. A compound according to any of claims 1-20 for use in the treatment of a
- 20 condition characterized by inappropriate cellular proliferation in an animal.
37. A compound according to any of claims 1-20 for use in inhibiting proliferation of a cell.
- 25 38. A compound according to any of claims 1-20 for use in inhibiting mitosis in a cell.
39. The use of a compound according to any of claims 1-20 for the preparation of a medicament for the treatment of condition mediated by PLK in an animal.
- 30

40. The use of a compound according to any of claims 1-20 for the preparation of a medicament for the treatment of a susceptible neoplasm in an animal.

5 41. The use of a compound according to any of claims 1-20 for the preparation of a medicament for the treatment of a condition characterized by inappropriate cellular proliferation.

42. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-20 for use in the treatment of a susceptible neoplasm in an animal.

48

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes PU4870WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/24272	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.08.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

C07D409/04

Solicitante

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un 5 total de páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 23.07.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Ousset, I-B Teléfono No. +49 89 2399-8271

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/US03/24272

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-218 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-42 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):
- (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 24-29,39

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No.24-29 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. 39 Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

ver hoja separada

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N) **St:** **Reivindicaciones** **1-23,30-38,40-42**
No: **Reivindicaciones**

Nivel inventivo (IS) **Sí: Reivindicaciones**
No: Reivindicaciones 1-23,30-38,40-42

Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-23,30-38,40-42
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

SECCION III

- 1) Las reivindicaciones 24-29 están relacionadas con el tratamiento de cuerpos humanos y/o animales. Según la Regla 67(1)(iv), no se requiere examen para tales reivindicaciones.
- 2) La reivindicación 39 está relacionada con la ocupación específica de un sitio y no está considerado como un tratamiento terapéutico. Así, esto carece de claridad.
- 3) La expresión "derivado fisiológicamente funcional" no es clara.
- 4) Aparentemente no hay razón y/o explicaciones en la descripción, que justifiquen la presencia de tres condiciones en la reivindicación 1. Por lo tanto, hacen la reivindicación poco clara.

SECCION V

- 5) La técnica previa relevante está representada por:

D1: WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W; KOESTER TIMOTHY J (US);
BILODEAU MARK T (US); M) Marzo 9 de 2000 (2000-03-09)

- 6) Hay una coincidencia entre el alcance reivindicado y la revelación de D1. Sin embargo, en los compuestos de la presente solicitud, el enlace entre el anillo bencimidazolilo y la mitad tiofenilo está en la posición 2 de la mitad tiofenilo. Esta característica no está mencionada en D1 y por lo tanto, este elemento técnico específico restaura la novedad sobre D1.
- 7) D1 también describe compuestos que tienen actividad anticancerígeno y debido a la coincidencia entre el alcance reivindicado, D1 representa la técnica previa más cercana.

El problema que subyace a la aplicación actual parece ser la condición de derivados de 1-(2-tiofenil)bendimidazol adicionales, útiles en el tratamiento del cáncer.

La solución propuesta está representada por los compuestos reivindicados en la reivindicación 1.

Los datos proporcionados por el solicitante en la descripción muestran que este problema ha sido resuelto para los compuestos reivindicados y una generalización razonable de estos.

Sin embargo, debido a la coincidencia entre la revelación de D1 y el alcance reivindicado,

la persona experta esperaría que los compuestos reivindicados muestren propiedades contra el cáncer.

Por lo tanto, la solución propuesta es obvia para el lector experto.

El problema implícito en la solicitud actual parece ser por lo tanto la disposición de compuestos policíclicos adicionales que tienen propiedades inesperadas sobre la técnica anterior.

Nada en la descripción muestra que este problema haya sido solucionado de manera creible.

Si se presenta información comparativa, el compuesto en la página 61, líneas 3-4 de D1 debe usarse como compuesto comparativo.

8). Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 24-29 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones respecto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PU4870WO		FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/18)
International application No. PCT/US 03/24272	International filing date (day/month/year) 04.08.2003	Priority date (day/month/year) 08.08.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D409D4			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13.02.2004		Date of completion of this report 23.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 spmu d Fax: +49 89 2369 - 4485		Authorized Officer Ousset, J-B Telephone No. +49 89 2369-6271 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/24272**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-21B as originally filed

Claims, Numbers

1-42 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/24272**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 24-29,39
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 39 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-23,30-38,40-42
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-23,30-38,40-42
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-23,30-38,40-42
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

SECTION III

- 1). Claims 24-29 relate to the treatment of human and/or animal bodies. According to Rule 67(1)(iv) an examination is not required for such claims.
- 2). Claim 39 relates to the specific occupation of a site and is not regarded as a therapeutic treatment. It thus lacks clarity.
- 3). The expression "physiologically functional derivative" is unclear.
- 4). There is apparently no reason and/or explanations in the description, which justify the presence of three disclaimers in claim 1. Therefore, they render the claim unclear.

SECTION V

- 5). Relevant prior art is represented by:

D1: WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W ;KOESTER TIMOTHY J (US);
BILODEAU MARK T (US); M) 9 March 2000 (2000-03-09)

- 6). There is an overlap between the claimed scope and the disclosure of D1. However, in the compounds of the present application, the link between the benzimidazolyl ring and the thiophenyl moiety is at the position 2 of the thiophenyl moiety. This characteristic is not mentioned in D1 and therefore, this specific technical element restores novelty over D1.
- 7). D1 describes also compounds having anticancer activity and due to the overlap between the claimed scope, D1 represents the closest prior art.

The problem underlying the current application appears to be the provision of further 1-(2-thiophenyl) benzimidazole derivatives useful in the treatment of cancer.

The proposed solution is represented by the compounds claimed in claim 1.

The data provided by the applicant in the description show that this problem has been solved for the claimed compound and an reasonable generalisation thereof.

However, due to the overlap between the disclosure of D1 and the claimed scope, the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/24272

skilled person would expect the claimed compounds to exhibit the anticancer properties.

Therefore, the proposed solution is obvious for the skilled reader.

The problem underlying the current application appears thus to be the provision of further polycyclic compounds having unexpected properties over the prior art.

Nothing in the description shows that this problem has been credibly solved.

If comparative data are submitted, the compound on page 61, lines 3-4 of D1 should be used as comparative compound.

8). For the assessment of the present claims 24-29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

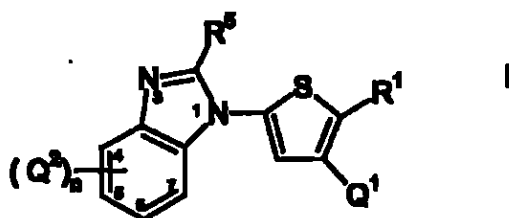
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMPUESTOS DE TIENENO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención provee compuestos de la fórmula (I): (I)



10 composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, procedimientos para la preparación de los mismos, y su uso como agentes farmacéuticos.

15

20

COMPUESTOS DE TIOFENO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos novedosos y métodos para tratar condiciones mediadas por Cinasas de tipo Polo, 10 neoplasmas susceptibles, y otras condiciones.

Las cinasas de tipo Polo ("PLK") son cinasas de serina/treonina evolucionariamente conservadas que juegan papeles críticos en los procedimientos de regulación en el ciclo de la célula. PLK juega un papel en la entrada en y la salida de mitosis en diversos organismos 15 de levadura de células de mamífero. PLK incluye PLK1, PLK2, y PLK3.

Las cinasas de tipo Polo se sabe que son esenciales para mitosis en levadura, Drosófila y Xenopus. Por ejemplo, los mutantes de los genes PLK homólogos en estos organismos resultan en ejes 20 celulares mitóticos desordenados, y en mutaciones de Drosófila que pueden ser letales para los embriones. Los experimentos de interferencia de ARN en polo Drosófila han mostrado la ablación de polo en células S2 que dan como resultado el arresto y apoptosis de G2/M. PLK1 es el homólogo humano de Drosófila polo. Se cree que 25 está involucrada en la entrada en mitosis a través de la activación de

cdk1 mediante la fosforilación y activación de fosfatasa cdc25C, la cual a su vez remueve los fosfatos inhibidores de cdk1. Esto establece un bucle de activación para cdk1 que conduce a la entrada mitótica. PLK1 también fosforila ciclina B1, el compañero de ciclina de cdk1, dando como resultado la localización nuclear. Durante la mitosis, PLK1 ha mostrado que juega papeles en la maduración del centrosoma y los dinámicos de microtúbulo involucrados en la formación del eje celular mitótico. PLK1 también está involucrado en la salida de las células de mitosis a través de la fosforilación y activación de las sub-unidades del complejo que promueve la anafase (cdc 16 y cdc 27). PLK1 también fosforila proteínas de cohesina que mantiene a los cromátidos emparentados juntos, exponiendo sitios de división de separasa, y permitiendo la separación de los cromátidos emparentados durante la anafase. PLK1 también puede jugar un papel en la citoquinesis a través de la fosforilación de la proteína de motor de tipo quinesina MKLP1. La inhibición de PLK1 de esta forma tiene el potencial de interferir con varias etapas de mitosis. La expresión y actividad de la proteína PLK se incrementa durante el ciclo de la célula, alcanzando su pico durante la mitosis cuando también está fosforilada al máximo. El ARNm de PLK1 (FNK, cinasa Inducible-Factor del Crecimiento de Fibroblasto PRK de cinasa relacionada con la proliferación) fue originalmente identificado como genes tempranos inmediatos. PLK2 no está bien caracterizado, pero PLK3 parece que está involucrado en la regulación de la progresión del ciclo de la célula a través de la

fase M pero funciona de manera diferente que PLK1. Un trabajo recientemente publicado sugiere que PLK3 juega un papel importante en la regulación de dinámicos de microtúbulo y función del centrosoma durante la mitosis.

5 La sobre-expresión de PLK1 parece que está fuertemente asociada con células neoplásticas (incluyendo cánceres). Un estudio publicado ha mostrado altos niveles de la expresión de ARN PLK1 en > de 80% de tumores de pulmón y pecho, con de poca a nada de expresión en tejido normal adyacente. Varios estudios han mostrado
10 las correlaciones entre la expresión de PLK, el grado histológico, y la prognosis en varios tipos de cáncer. Se encontraron correlaciones importantes entre los porcentajes de células positivas PLK y el grado histológico de cáncer endometrial y de ovario ($P < 0.001$). Estos estudios observaron que PLK es fuertemente expresado en células
15 de carcinoma endometriales invadidas y que esto podría reflejar el grado de malignidad y proliferación en carcinoma endometrial. Al utilizar análisis de RT-PCR, la sobre expresión de PLK fue detectada en 97% de los carcinomas de esófago y 73% de carcinomas gástricos según comparado con los tejidos normales correspondientes.
20 Además, los pacientes con altos niveles de sobre expresión de PLK en carcinoma en el esófago representaron un grupo de prognosis significativamente más pobre que aquellos con niveles bajos de sobre expresión de PLK. En los cánceres de cabeza y cuello, la expresión de ARNm elevada de PLK1 se observó en la mayoría de los
25 tumores; un análisis de Kaplan-Meier mostró que esos pacientes con

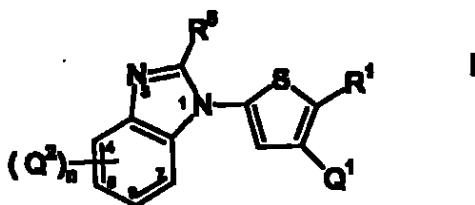
niveles moderados de expresión de PLK1 sobrevivieron más tiempo que aquellos con niveles altos de sobre expresión de PLK1. El análisis de los pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña mostró resultados similares relacionados con la expresión de PLK1.

La interrupción de mitosis con fármacos anti-microtúbulo ha sido un método exitoso en quimioterapia de cáncer. Los taxanos y alcaloides vinca ha sido efectivamente útiles en la clínica, pero tiene efectos laterales indeseables. Además, muchos tumores parece que tienen puntos de control del ciclo de la célula G2/M debilitados; en respuesta a la interrupción mitótica, estos tumores intentan evitar la mitosis, llevando a una catástrofe mitótica y muerte de la célula.

Varios estudios sugieren que la interrupción de la mitosis a través de la activación de PLK puede ser un método factible para la destrucción selectiva de la célula de tumor. Aun queda la necesidad en la técnica de nuevos métodos para el tratamiento de neoplasmas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R_2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)-Ph$, $-C(O)N(R^7)-R^2-Ph$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R_2-OR^7$, $-R_2-O-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)-Ph$, $-C(S)N(R^7)-R_2-Ph$, $-R_2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)-Ph$, $-C(=NR^7)N(R^8)-R^2-Ph$, $-R^2-NR^7R^8$, $-CN$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2N(R^7)-Ph$, $-S(O)_2N(R^7)-R_2-Ph$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)-Ph$, $-N(R^7)-R^2-Ph$, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente substituido de 1 a 3 veces con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquil, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N$ (alquilo)₂, $-CN$ y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros heterociclo que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cada uno opcionalmente substituido de 1 a 2 veces con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, oxo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N$ (alquilo)₂, $-CN$ y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son el mismo o diferente y son cada uno independientemente 0 o 1 y por lo menos uno de a o b es 1;

n is 0, 1, 2, 3 o 4;

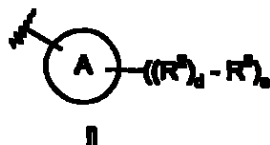
Q^2 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$ o dos grupos Q^2 adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_rR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6
 5 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarillo de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

aa, bb y cc son los mismos o diferentes y cada uno es
 10 Independientemente 0 o 1;

cada Y^1 y Y^2 son los mismos^o o diferentes y se seleccionan Independientemente del grupo que consiste de $-O-$, $-S(O)_r-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^7)-$,
 , $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)S(O)_2-$,
 15 $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)-CO_2-$ y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$;

cada R^2 es el mismo o diferente y se selecciona Independientemente del grupo que consiste de alquileno, alquenileno y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es el mismo o diferente y se selecciona
 20 Independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (II):



en donde :

- 5 el anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquillo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenillo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, y un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos
- 10 seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S
- cada d es 0 o 1;
- e es 0, 1, 2, 3, o 4;
- cada R^8 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo,
- 15 alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^2-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CO}_2-\text{R}^2-\text{Ph}$, $-\text{CO}_2-\text{R}^2-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7=\text{N}-\text{OR}^8$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{OC}(\text{O})$
- 20 NR^7R^8 , $-\text{O}-\text{R}^7-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Het}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-\text{R}^2-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$
- 25 $\text{R}^2-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$;

en donde Q^1 se define en donde b es 1 y c es 0, R^3 no es halógeno, $-C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, NR^7R^8 , $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ y

5 $-N_3$;

en donde Q^2 se define en donde bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halógeno, $-C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^8$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, OR^7 , $-S(O)_fR^7$, NR^7R^8 , $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^7R^8$, y $-NHS(O)_2R^7$;

f es 0, 1, o 2; y

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno

15 independientemente se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

en donde R^1 es $-CO_2CH_3$ y n es 0, Q^1 no es $-OH$;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

20 En otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, la composición farmacéutica además comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método

25 para tratar una condición mediada por PLK en un animal. El método

comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

5 En un cuarto aspecto de la invención, se provee un método para tratar un neoplasma susceptible en un animal. El método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o derivado fisiológicamente
10 funcional del mismo. El neoplasma susceptible puede ser seleccionado del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endométrico, melanoma, cáncer pancreático, cáncer ovárico, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y cuello, y carcinoma
15 esofágico.

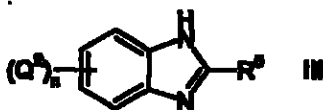
 En un quinto aspecto de la invención, se provee un método para tratar una condición caracterizada por proliferación de célula inapropiada. El método comprende poner en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
20 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

 En un sexto aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la proliferación de una célula. El método comprende poner en contacto una célula con una cantidad de un compuesto de
25 la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o

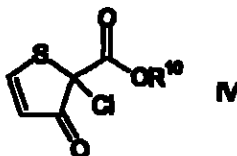
derivado fisiológicamente funcional del mismo suficiente para inhibir la proliferación de la célula.

En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir mitosis en una célula. El método comprende administrar a la célula una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo suficiente para inhibir la proliferación de la célula suficiente para inhibir mitosis en la célula.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para
10 preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer
reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



15 con un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

20 **R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados.**

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto radiomarcado de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

En una modalidad, la presente invención provee un compuesto titular de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto biotefido de la fórmula (I) o
5 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en terapia.

10 En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en el tratamiento de una condición mediada por PLK en un animal.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un
15 compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
20 derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en el tratamiento de una condición caracterizada por la proliferación de la célula inapropiada.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable,
25 solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en

la inhibición de la proliferación de una célula.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para uso en
5 la inhibición de mitosis en una célula.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición
10 mediada por PLK en un animal.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma
15 susceptible en un animal.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición
20 caracterizada por la proliferación de célula inapropiada en un animal.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento para la inhibición
25 de la proliferación de una célula.

En aún otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento para la inhibición
5 de mitosis en una célula.

En aún otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza aquí, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la fórmula (I)" significa un compuesto de la fórmula (I)
15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. Similarmente, con respecto a intermediarios aislables tales como por ejemplo, compuestos de la fórmula (III) y (VII), la frase "un compuesto de la fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula y sales
20 farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Como se utiliza aquí, los términos "alquilo" (y "alquileno") se refieren a cadenas de hidrocarburos rectos o ramificados que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo"
25 utilizados aquí incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo,

n-butilo, isobutilo, isopropilo, y ter-butilo. Ejemplos de "alquilleno" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. "Alquillo" también incluye alquilo sustituido. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente
5 sustituidos una o más veces con un halógeno. De esta forma el término "alquillo" incluye trifluorometilo, y trifluoroetilo, entre otros alquillos halogenados.

Como se utiliza aquí, el término "alquenilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos rectas o ramificadas que contienen de 2 a
10 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y por lo menos de uno a tres enlaces dobles de carbono-carbono. Ejemplos de "alquenilo" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo. "Alquenilo" también incluye alquenilo sustituido. Los grupos alquenilo pueden
15 estar opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno.

Como se utiliza aquí, el término "alquinilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos rectas o ramificadas que contienen de 2 a
8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y por lo menos de uno a tres enlaces triples de
20 carbono-carbono. Ejemplos de "alquinilo" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. "Alquinilo" también incluye alquinilo sustituido. Los grupos alquinilo pueden estar
opcionalmente sustituidos una o más veces con un halógeno.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquillo" se refiere a un
25 anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de

carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y no tiene enlaces dobles de carbono-carbono. "Cicloalquilo" incluye a manera de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. "Cicloalquilo" también incluye
5 cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede opcionalmente estar sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (incluyendo haloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, O-alquilo de 1 a 3 átomos de
10 carbono, -NH₂, -NH(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-N(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)₂, -CN y -N₃. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquenilo" se refiere a un
15 anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique un número diferente de átomos) y hasta tres enlaces dobles de carbono-carbono. "Cicloalquenilo" incluye a manera de ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo. "Cicloalquenilo" también incluye
20 cicloalquenilo sustituido. El cicloalquenilo puede opcionalmente estar sustituido en cualquier carbono disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (incluyendo haloalquilo, por ejemplo, perfluoroalquilo), -OH, O-alquilo de 1 a 3 átomos de
25 carbono, -NH₂, -NH(alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)-N(alquilo de

1 a 3 átomos de carbono)₂, -CN y -N₃.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "oxo" como se utiliza aquí se refiere al grupo =O
unido directamente a un átomo de carbono de un anillo de
5 hidrocarburo (es decir, anillo cicloalquénico, arilo, heterociclo o
heteroarilo) así como N-óxidos, sulfonas, y sulfóxidos en donde N o
S son átomos de un anillo heterocíclico o de heteroarilo.

El término "arilo" se refiere a grupos carbocíclicos
monocíclicos y grupos biciclocarbocíclicos fusionados que tienen de
10 6 a 13 átomos de carbono (a menos que se especifique un número
diferente de átomos) y tiene por lo menos un anillo aromático.
Ejemplos de grupos arilo particulares incluyen, pero no se limitan a,
fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular de acuerdo con la invención
es fenilo.

15 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a
grupos aromáticos no aromáticos saturados o insaturados y grupos
no aromáticos saturados o insaturados bicíclicos, que tienen el
número de miembros especificado y contienen 1, 2, 3, o 4
heteroátomos seleccionados de N, O, y S (a menos que se
20 especifique un número diferente de átomos). Ejemplos de grupos
heterocíclicos particulares incluyen, pero no se limitan a,
tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano,
tetrahidropirano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano,
piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina,
25 triomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano,

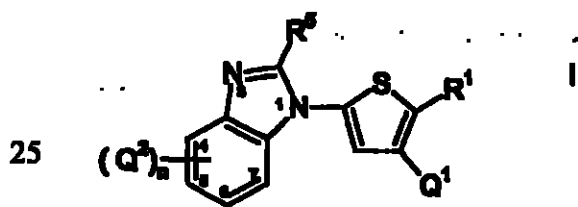
tetrahidrotiofeno y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos y grupos bicíclicos fusionados en donde por lo menos un anillo es aromático, teniendo un número de miembros especificado y
 5 conteniendo 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste N, O, y S (a menos que se especifique un número diferente de átomos). Ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxasol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol,
 10 piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benztiofeno, indol e indazol.

El términos "miembros" (y variantes del mismo, por ejemplo, "que tiene miembros") en el contexto de grupos heterocíclicos y de heteroarilo se refiere a los átomos, carbono y heteroátomos totales
 15 N, O y/o S, los cuales forman el anillo. De esta forma, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros es piridina.

Como se utiliza aquí, el término "opcionalmente" significa que el evento(s) subsecuentemente descrito puede o no puede ocurrir, e
 20 incluye ambos, el evento(s) que ocurre y los eventos que no ocurrirán.

La presente invención provee compuestos de la fórmula (II):



R^1 se seleccionada del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)-Ph$, $-C(O)N(R^7)-R^2-Ph$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R^2-OR^7$, $-R^2-O-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)-Ph$, $-C(S)N(R^7)-R^2-Ph$, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)-Ph$, $-C(=NR^7)N(R^8)-R^2-Ph$, $-R^2-NR^7R^8$, $-CN$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2N(R^7)-Ph$, $-S(O)_2N(R^7)-R^2-Ph$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)-Ph$, $-N(R^7)-R^2-Ph$, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

10 Ph es fenilo opcionalmente substituido de 1 a 3 veces con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N(alquilo)_2$, $-CN$ y $-N_3$;

15 Het es un heterociclo de 5-7 miembros heterociclo que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cada uno opcionalmente substituido de 1 a 2 veces con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, oxo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N(alquilo)_2$, $-CN$ y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son el mismo o diferente y son cada uno independientemente 0 o 1 y por lo menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

25 Q^2 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$ o dos

grupos Q^2 adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$ y $-NR^7R^8$ y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados de que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

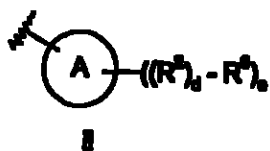
aa, bb y cc son el mismo o diferentes y cada uno es independientemente 0 o 1;

cada Y^1 y Y^2 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de $-O-$, $-S(O)_i-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-S(O)_2N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)S(O)_2-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)-CO_2-$ y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$;

cada R^2 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alqueno, alquenileno y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (ii):

25



en donde:

El anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo
 5 de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquénilo de 5 a 10 átomos de
 carbono, arilo, heterociclo de 5 a 10 átomos de carbono que tiene 1,
 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5-10
 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y
 S,

10 cada d es 0 o 1;

e es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^6 es la misma o diferente y se selecciona
 independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo,
 alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, Ph, Het, -CH(OH)-
 15 R_2 -OH, -C(O) R^7 , -CO₂ R^7 , -CO₂- R_2 -Ph, -CO₂- R^2 -Het, -C(O)NR⁷ R^6 ,
 -C(O)N(R^7)C(O) R^7 , -C(O)N(R^7)CO₂ R^7 , -C(O)N(R^7)C(O)NR⁷ R^6 , -C(O)
 N(R^7)S(O)₂ R^7 , -C(S) R^7 , -C(S)NR⁷ R^6 , -C(=NR⁷) R^6 , -C(=NR⁷)NR⁷ R^6 ,
 -CR⁷=N-OR⁶, =O, -OR⁷, -OC(O) R^7 , -OC(O)Ph, -OC(O)Het, -OC(O)
 NR⁷ R^6 , -O- R^2 -S(O)₂ R^7 , -S(O)₂ R^7 , -S(O)₂NR⁷ R^6 , -S(O)₂Ph, -S(O)₂Het,
 20 -NR⁷ R^6 , -N(R^7)CO₂ R^6 , -N(R^7)- R^2 -CO₂ R^6 , -N(R^7)C(O)NR⁷ R^6 , -N(R^7)- R^2 -
 C(O)NR⁷ R^6 , -N(R^7)C(O)Ph, -N(R^7)C(O)Het, -N(R^7)Ph, -N(R^7)Het,
 -N(R^7)C(O)NR⁷- R^2 NR⁷ R^6 , -N(R^7)C(O)N(R^7)Ph, -N(R^7)C(O)N(R^7)Het,
 -N(R^7)C(O)N(R^7)- R^2 -Het, -N(R^7)S(O)₂ R^6 , -N(R^7)- R^2 S(O)₂ R^6 , -NO₂, -CN
 y -N₃;

25 R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno,

cicloalquilo, OR^7 , $-S(O)_fR^7$, $-NR^7R^8$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^7R^8$, y $-NHS(O)_2R^7$;

f es 0, 1, o 2; y

5 cada R^7 y cada R^8 son el mismo o diferente y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

y sales farmacéuticamente aceptable, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

En una modalidad, los compuesto de la fórmula (I) se definen
10 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7-R^2-OR^8$, $-R^2-OR^7$, $C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CN$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, y Het, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R^1 se selecciona
15 del grupo que consiste de $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $C(S)NR^7R^8$, Het y $-C(O)NR^7R^8$, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, los compuestos del fórmula (II) se definen en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, y $C(O)NR^7R^8$, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, R^1
20 se selecciona del grupo que consiste de $-CO_2R^7$, y $C(O)NR^7R^8$, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad R^1 es $-CO_2R^7$. En una modalidad R^1 es $C(O)NR^7R^8$.

Ejemplos específicos de grupos que definen R^1 incluyen, pero no se limitan a, $-COH$, $COCH_3$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-C(O)NH_2$,
25 $-CONH(\text{alquilo})$, $-CON(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-CONH(\text{Et-OH})$, $-CONH$

(bencilo), -CONH(fenilo), -S(O)₂NH₂ y -S(O)₂N(H)CH₃, -CH₂OH, -C(S)NH₂, -CN, y tetrazol, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, R¹ se selecciona del grupo que consiste de -CO₂H, y -C(O)NH₂.

5 Q¹ se define como un grupo de la fórmula -(R²)_a-(Y¹)_b-(R²)_c-R³.

En la fórmula anterior, a, b, y c son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de 0 o 1.

En una modalidad, Q¹ se define en donde a es 0. En la modalidad en donde a es 1 y de esta forma el grupo (R²)_a está
10 presente, R² es típicamente alquilleno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una modalidad particular, Q¹ se define en donde a es 1 y (R²) es alquilleno de 1 a 3 átomos de carbono.

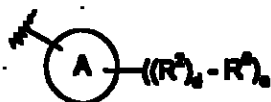
En una modalidad, Q¹ en los compuestos de la fórmula (I) se define en donde b es 1; de esta forma Y¹ está presente. En dicha
15 modalidad, Y¹ se selecciona de -O-, -S(O)-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -CO)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-, -OC(O)N(R⁷)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-, -N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)CO₂ y -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-. En una modalidad particular, Y¹ se selecciona de -O-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO)N(R⁷)-, -OS(O)₂-,
20 -S(O)₂N(R⁷)-, -N(R⁷)S(O)₂-, y -N(R⁷)C(O)-, o cualquier subgrupo de las mismas. En otra modalidad particular, Y¹ se selecciona de -O-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OS(O)₂-, -N(R⁷)S(O)₂-, y -N(R⁷)C(O)-, o cualquier subgrupo de las mismas. En una modalidad particular, b es 1 y Y¹ es -O-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OS(O)₂-, o cualquier subgrupo de las mismas.
25 En una modalidad particular, b es 1 y Y¹ es -O-. En otra modalidad

particular, b es 1 y b es 1 e Y¹ es -, -N(R⁷), y R⁷ es alquilo o H, más particularmente H. En otra modalidad particular, b es 1 e Y¹ es -C(O)-. En otra modalidad particular, b es 1 e Y¹ es -OS(O)₂-.

La variable c en la fórmula Q¹ puede ser 0 o 1. En una
5 modalidad, c es 1. En dicha modalidad (R²) es alquileno o alquenileno, más particularmente alquileno. En una modalidad particular, Q¹ se define en donde c es 1 y (R²) es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, los compuestos de la
10 fórmula (I) se definen para incluir una sustitución en la posición indicada por Q¹; de esta forma, cuando a, b y c, todas son 0, entonces R³ no es H. En una modalidad particular los compuestos de la presente invención se definen en donde, por lo menos uno de a o b es 1. En una modalidad particular, Q¹ se define en donde ambos, b
15 y c son 1. En una modalidad particular, Q¹ se define en donde a es 0 y ambos, b y c son 1.

Consistente con la definición de b, Y¹ y c, el grupo R³ puede ser seleccionado del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷,
20 -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸-, -NO₂-, CN, y -N₃ y un grupo de la fórmula (II):



25 En una modalidad, R³ en la definición de Q¹ se selecciona del

grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, y un grupo de la fórmula (ii), o cualquier subgrupo de la misma. En una modalidad particular, R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, y alquinilo, o cualquier subgrupo de la misma. En una 5 modalidad, cuando R^3 es alquilo, R^3 es alquilo de 2 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad, R^3 es un grupo de la fórmula (ii).

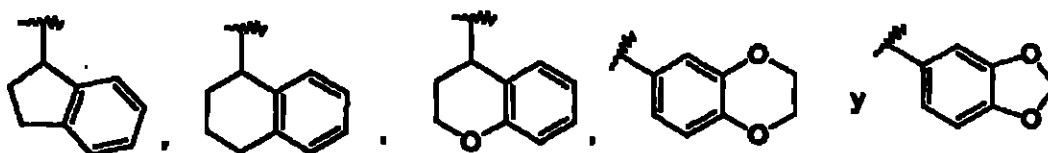


en la fórmula (ii) se refiere aquí como el "Anillo A". El anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, 10 cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En Q^1 , el Anillo A puede estar unidos a R^2 , Y^1 (cuando c es 0) o el anillo de tiofeno (cuando a, b, y c son 0) 15 a través de cualquier carbono adecuado o heteroátomo. En una modalidad, Q^1 se define en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos 20 seleccionados de N, O y S y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En una modalidad, Q^1 se define en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y heteroarilo 25 de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de

N, O, y S. En una modalidad particular, Q^1 se define en donde R^3 es un grupo de la fórmula (II) y un Anillo A se selecciona de arilo y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

- 5 En una modalidad particular, Q^1 se define en donde R^3 es un grupo de la fórmula (II) y un Anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, benzofuran, bencimidazol, piridilo,

10



o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, el Anillo A es fenilo. En una modalidad particular el Anillo

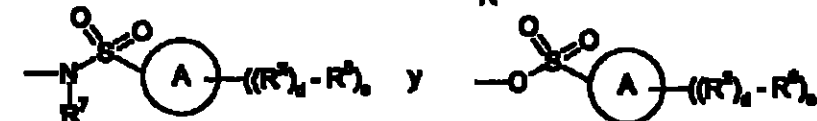
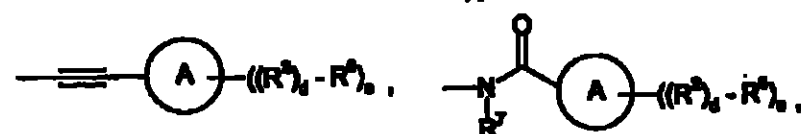
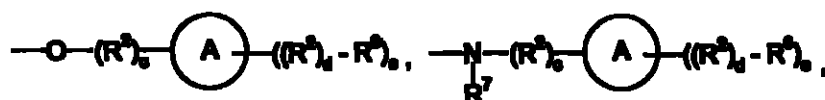
15

A es piridilo.

Ejemplos más específicos, particulares de grupos que definen Q^1 en los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste de:

-OH, -O-alquilo, -O-alquenoilo, -O-alquínilo

20

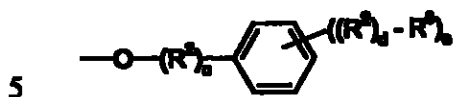


25

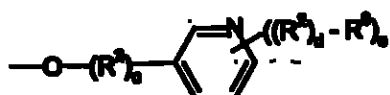




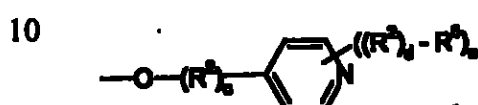
En una modalidad particular, Q¹ es:



En una modalidad particular, Q¹ es:



En una modalidad particular, Q¹ es:



En una modalidad particular los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R³ es un grupo de la fórmula (ii) y d es 0 o 1. En una modalidad particular, en donde R³ es un grupo de la fórmula (ii) y d es 1, R² es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono. En una modalidad, d es 0.

15

En una modalidad, en donde los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R³ es un grupo de la fórmula (ii), e es 0, 1, 2, o 3. En una modalidad particular, e es 0 o 1. En una modalidad, e es 1.

20 En una modalidad, e es 2.

En una modalidad, en donde los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R³ es un grupo de la fórmula (ii), cada R⁶ es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, Ph, Het, CH(OH(-R²))-OH, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, =O, -OR⁷, -S(O)_rR⁷,

25

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$, o cualquier subgrupo de los mismos.
 En una modalidad particular, R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y cada
 R^8 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del
 5 grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino,
 cicloalquilo, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$,
 $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$ o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad
 particular, R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y cada R^8 es el mismo o
 diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste
 10 de H, halógeno, alquilo, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, y $-\text{NO}_2$, o
 cualquier subgrupo de los mismos.

Más específicamente, en una modalidad en donde R^3 es un
 grupo de la fórmula (ii), cada R^8 es el mismo o diferente y se
 selecciona independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl,
 15 Br, I, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo,
 iso-butilo, t-butilo, etenilo, propenilo, acetileno, O-metilo, O-
 difluorometilo, O-trifluorometilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-
 ciclopropilo, $-\text{SO}_2$ -metilo, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{N}(\text{alquilo})\text{alquilo}$, $-\text{NH}(\text{ciclopropilo})$, $-\text{NHSO}_2$ -metilo, $-\text{NO}_2$ y $-\text{CN}$, o
 20 cualquier subgrupo de los mismos.

En una modalidad, Q^1 se define de tal forma que cuando b es 1
 y c es 0, R^3 no es halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$,
 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7=\text{N}-\text{OR}^7$, $-\text{OR}^7$,
 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$,
 25 $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$.

En una modalidad, en donde R^1 es $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ y n es 0, Q^1 no es $-\text{OH}$. En una modalidad Q^1 no es $-\text{OH}$.

En una modalidad, n es 0, 1 o 2, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, n es 0, y de esta forma el
5 anillo de bencimidazol está substituido en las posiciones C-4, C-5, C-6 y C-7. En una modalidad, n es 2 y Q^2 está en C-5- y C-6. En otra modalidad particular, n es 1. En una modalidad particular n es 2.

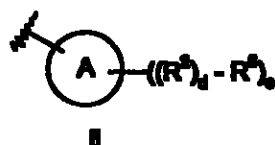
Q^2 es un grupo de la fórmula $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$. Q^2 puede estar localizado en cualquiera de C-4, C-5, C-6 y/o C-7 del
10 anillo de bencimidazol. En una modalidad, n es 1 y Q^2 está en C-5. En una modalidad, n es 1 y Q^2 está en C-6.

En la fórmula anterior, aa , bb y cc son iguales o diferentes y cada uno es independientemente 0 o 1.

En una modalidad, aa es 0; de esta forma $(R^2)_{aa}$ no está
15 presente. En la modalidad en donde aa es 1, $(R^2)_{aa}$ es típicamente alquileo, o alquenilo, más particularmente alquileo. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde aa es 1 y $(R^2)_{aa}$ es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono.

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) se definen
20 en donde bb es 0. En otra modalidad, Q^2 en los compuestos de la fórmula (I) se define en donde bb es 1; de esta forma Y^2 se selecciona de $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{CO}\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ y
25 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$. En una modalidad particular, bb es 1 y Y^2 se

- selecciona de $-O-$, $-S(O)_f-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CO_2-$, $-CO)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-N(R^7)S(O)_2-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)CO_2$ y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, o cualquier subgrupo de los mismos. En otra modalidad particular, bb es 1 y Y^2 se selecciona de $-O-$, $-S(O)_f-$, $-N(R^7)-$, $-CO_2-$, $-CO)N(R^7)-$, $-N(R^7)S(O)_2-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)CO_2$ y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, o cualquier subgrupo de los mismos. En otra modalidad particular, Q^2 se define en donde bb es 1 y Y^2 se selecciona de $-O-$, $-S(O)_f-$, $-N(R^7)-$, $-CO_2-$, y $-CO)N(R^7)-$, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde bb es 1 y Y^2 , es $-O-$. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde bb es 1 y Y^2 es $-S(O)_f-$, en donde f es 2. En otra modalidad particular, bb es 1 y Y^2 es $-N(R^7)-$, y R^7 es alquilo, más particularmente H. En otra modalidad particular, bb es 1 y Y^2 es $-CO_2-$. En otra modalidad particular, bb es 1 y Y^2 es $-C(O)N(R^7)-$.
- 15 La variable cc en la fórmula Q^2 puede ser 0 o 1. En una modalidad, cc es 1. En dicha modalidad $(R^2)_{cc}$ es alquileo o alquencileno, más particularmente alquileo. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde cc es 1 y $(R^2)_{cc}$ es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono.
- 20 Consistente con la definición de bb , Y^2 y cc , el grupo R^4 se puede seleccionar del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquencilo, alquínilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8-$, $-NO_2-$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (ii):
- 25
-



En una modalidad, R^4 en la definición de Q^2 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^7$, $-S(O)_1R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (ii) o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, R^4 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, $-OR^7$, $-S(O)_1R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, y un grupo de la fórmula (ii) o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, R^4 se selecciona de H, halógeno, alquilo, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, y un grupo de la fórmula (ii), o cualquier subgrupo del mismo.

En una modalidad particular, R^4 es un grupo de la fórmula (ii). En la modalidad, en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii), en Anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y un heteroarilo 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En una modalidad, en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii), el Anillo A se selecciona de cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, arilo, heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y un heteroarilo 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En Q^2 , el Anillo A

puede estar unido a R^2 , Y^2 , (en donde cc es 0) o el bencimidazol (cuando aa, bb, y cc son 0) a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado. En una modalidad, Q^2 se define en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de arilo, heterociclo de 5-10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5-10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de arilo, heterociclo de 5-10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5-10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. En una modalidad particular, Q^2 se define en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de arilo, heterociclo de 5-10 miembros, que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

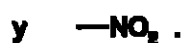
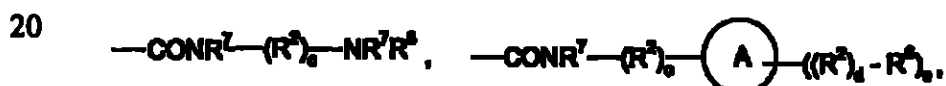
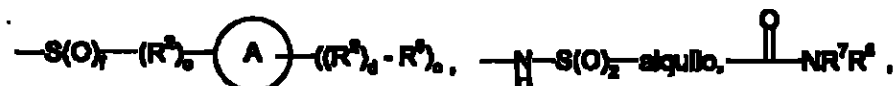
En una modalidad particular, Q^2 se define en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de cicloalquilo, oxetano, oxazol, tlazol, morfolina, piperidina, piperazina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, triazol, imidazolidinona, benzofurano, benzodioxolano, bencimidazol, y piridilo, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, el Anillo A se selecciona de morfolina, piperidina, piperazina, fenilo, pirrolidinona, imidazolidinona, y pirrolidina, y cualquier subgrupo de los mismos.

Más específicamente, en una modalidad, cada R^4 es el mismo o

diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, iso-butilo, t-butilo, etenilo, propenilo, acetileno, O-metilo, O-trifluorometilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-ciclopropilo, -SO₂-metilo, -SO₂-metilo, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH(alquillo), -N(alquill)alquillo, -NH(ciclopropilo), -NHC(O)-metilo, -NHV(O)NH₂-, -NHSO₂-metilo, morfolino y piperazinilo o cualquier subgrupo de los mismos.

Ejemplos más específicos, particulares, de grupos que definen Q² en los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste de:

H, halógeno, alquillo, alquenilo, -OH, -O-alquillo, -O-alquenilo,



En una modalidad, Q² es -O-alquillo. En una modalidad particular, Q² es halógeno.

En una modalidad los compuestos de la fórmula (I) se definen

en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y d es 0 o 1. En una modalidad particular, en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y d es 1, R^2 es alquilleno de 1 a 3 átomos de carbono. En una modalidad, d es 0.

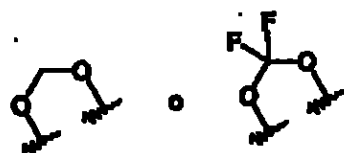
5 En una modalidad, en donde los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii) y e es 0, 1, 2, o 3. En una modalidad particular, e es 0 o 1. En una modalidad particular, e es 0. En una modalidad, e es 1. En una modalidad, e es 2.

10 En una modalidad, en donde los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde R^4 es un grupo de la fórmula (ii), cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, Het, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $=O$, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$,
15 $-NR^7R^8$, y $N(R^7)S(O)_2R^8$, o un subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, $=O$, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, o un subgrupo de los mismos.

20 Más específicamente, En una modalidad, cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, iso-butilo, t-butilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, pirimidinilo, $-C(O)$ -alquilo, $-CO_2$ -alquilo, $-C(O)NH_2$, acetileno, oxo, O-metilo, O-etilo, O-propilo, O-isopropilo, O-ciclopropilo, $-SO_2$ -metilo, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo),
25

-N(alquilo)alquilo, -NH(ciclopropilo), -NHciclopropilo, y -NHSO₂-metilo, o cualquier subgrupo de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, dos grupos Q² adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alqueno, -OR⁷, -S(O)R⁷, y -NR⁷R⁸, y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Por "dos grupos Q² adyacentes" se quiere dar a entender que dos grupos Q² están unidos a los átomos de carbono adyacentes (por ejemplo, C-4 y C-5). Por ejemplo, En una modalidad dos grupos Q² adyacentes son -OR⁷ y junto con los átomos de carbonos a los cuales están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:

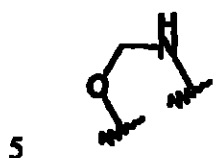


En otra modalidad, dos grupos Q² adyacentes son alquilo y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo tal como:



En otra modalidad, dos grupos Q² adyacentes se definen como

$-\text{OR}^7$ y $-\text{NR}^7\text{R}^8$ respectivamente y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un grupo heterocíclico, tal como:



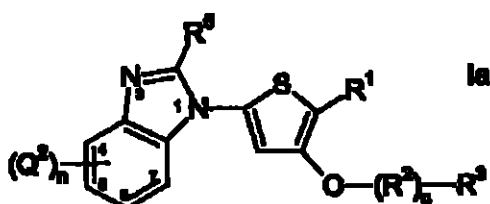
A partir de esto ejemplos, las modalidades adicionales pueden ser fácilmente constatadas por aquellos con experiencia en la técnica. Preferiblemente los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde, cuando n es 2, dos grupos Q^2 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo de 5-7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

15 En una modalidad, Q^2 se define de tal forma que cuando bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7=\text{N}-\text{OR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_1\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$;

20 En una modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, y $-\text{S}(\text{O})_1\text{R}^7$, o cualquier subgrupo del mismo. En otra modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo y $-\text{NR}^7\text{R}^8$, o cualquier subgrupo del mismo. En una modalidad particular, R^5 es H. En una modalidad particular, 25 R^5 es $-\text{NH}_2$.

Más específicamente, en una modalidad, R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, F, Cl, Br, I, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, -S-metilo, -SO₂-metilo y -NH₂, o cualquier subgrupo de los mismos.

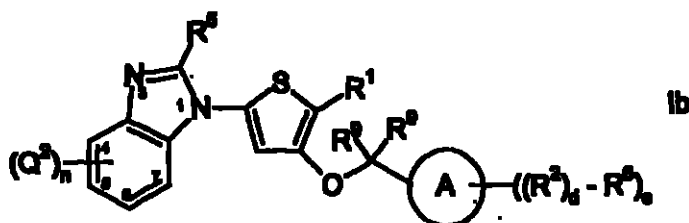
5 Los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos de la fórmula (1a):



10

en donde todas las variables son como se definieron anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptable, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

La presente invención también provee compuestos de la
15 fórmula (1b):



20 en donde cada R^5 es el mismo o diferente y se selecciona de H, halógeno y alquilo; y todas las otras variables son como se definieron anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptable, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Se entenderá que la presente invención incluye todas las
25 combinaciones y subgrupos de grupos particulares definidos aquí

anteriormente.

Los compuestos específicos de la fórmula (I) incluyen pero no se limitan a aquellos compuestos descritos en la sección de Ejemplos que sigue. Algunos compuestos particulares de la fórmula

5 (I) incluyen pero no se limitan a:

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)-
bencil}oxi}tiofen-2-carboxamida;

5-(5-(Metiloxi)-6-{{2-(4-metil-1-piperazini)etil}oxi}-1H-
bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-

10 tiofencarboxamida;

3-[1-(2-Clorofenil)etoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-metilfenil)etoxi]
tiofen-2-carboxamida;

15 5-(5-Amino-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]
tiofen-2-carboxamida;

5-{6-{{4-Piperidinilmetil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-
(trifluorometil)fenil-metil}oxi)-2-tiofencarboxamida;

5-(6-(Metiloxi)-5-{{3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil}oxi}-1H-

20 bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-
tiofencarboxamida;

5-[6-{{3-(Dimetilamino)propil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-
1-il]-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida;

5-(5-(Metiloxi)-6-{{2-(4-morfolinil)etil}oxi}-1H-bencimidazol-1-

25 il)-3-{{2-(trifluorometil)fenilmetil}oxi)-2-tiofencarboxamida;

5-[6-2(-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi} tiofen-2-carboxamida;

5-[6-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;

5 5-[5-Fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;

5-[6-(Metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi}-tiofen-2-carboxamida;

3-[(3-Bromopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;

3-[[2-(Difluorometoxi)bencil]oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;

15 3-[(2-Cloropiridin-3-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-fluoropiridin-3-il)metoxi]tiofen-2-carboxamida;

20 3-[(2-Aminopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;

3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi]tiofen-2-carboxamida;

25 3-[(3-Aminobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)

tiofen-2-carboxamida;

5-(6-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]-
oxi}tiofen-2-carboxamida;

3-[(2,6-Diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
5 tiofen-2-carboxamida;

3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-formilbencil)oxi]-
tiofen-2-carboxamida;

10 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-
2-carboxamida;

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi}tiofen-2-
carboxamida;

5-(6-Metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)
15. bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;

2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-
ilo-2-metilbencenosulfonato.

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
fisiológicamente funcionales de los mismos.

20 Se apreciará por aquellos con experiencia en la técnica que los
compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en
la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o
derivado fisiológicamente funcional del mismo. Las sales
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I)
25 incluyen sales convencionales formadas de ácidos o bases

inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sales de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico (mesilato), naftalen-2-sulfónico, bencenesulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares.

10 Otros ácidos tales como oxálico, ya que por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen, sodio, litio, 15 potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc. N,N'-dibencil-etilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, y sales de procaina.

El término "solvato" como se utiliza aquí se refiere a un complejo de estequiometría formada por una solución derretida (un 20 compuesto de la fórmula (I) y un solvente. Los solventes, a manera de ejemplo incluyen agua, metanol, etanol, o ácido acético.

El término "derivado fisiológicamente funcional" como se utiliza aquí se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una 25 amida de un compuesto de la fórmula (I), el cual al administrarse a

un animal, particularmente un mamífero, tal como un ser humano, es capaz de proveer (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Ver, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5a. edición, 5 Volumen 1; Principles and Practice.

Los procedimientos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la fórmula (I) son convencionales en la técnica. Ver, por ejemplo Burger's Medicinal Chemistry And Drug 10 Discovery, 5a. edición, Volumen 1; Principles and Practice.

Como será aparente para aquellos con experiencia en la técnica, en los procedimientos descritos a continuación para la preparación de compuestos de la fórmula (I), ciertos intermediarios, pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, 15 solvatos o derivados fisiológicamente funcionales del compuesto. Esos términos como se aplican a cualquier intermediario empleado en el procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) tiene los mismos significados como se observó anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I). Los procedimientos para 20 preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de intermediarios son conocidos en la técnica y son análogos al procedimiento para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la fórmula (I).

25 Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas

estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden exhibir isomerismo *cis-trans*). Los estereroisómeros individuales (enantiómeros y diaestereómeros) y mezcla de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en los cuales uno o más centros quirales están invertidos. Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados como una mezcla de regioisómeros. La presente invención cubre ambos, la mezcla de regioisómeros así como los compuestos individuales. Igualmente, se entiende que los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes de aquellas mostradas en la fórmula y estos también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. En una modalidad particular de la presente invención, los compuestos quirales en la conformación R (es decir, el isómero R del compuesto).

Los compuestos de la presente invención son típicamente inhibidores de PLK. Por inhibidor PLK se quiere dar a entender un compuesto que exhibe un plC_{50} mayor que 4 en el ensayo de Inhibición de PLK descrito a continuación en los ejemplos o un IC_{50} menos de 50 μM en el ensayo de inhibición de Crecimiento en Azul de Metileno descrito más adelante en los ejemplos; más particularmente un Inhibidor PLK es un compuesto que exhibe un plC_{50} mayor de 5 o un IC_{50} menor de 10 μM utilizando los métodos

descritos en los siguientes ejemplos.

La presente invención además provee compuestos de la fórmula (I) para uso en terapia médica en un animal, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. En particular, la presente
5 invención provee compuestos de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de una condición mediada por PLK. La presente invención también provee compuestos de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de una condición caracterizada por la proliferación inapropiada de la célula. La presente invención también provee
10 compuestos de la fórmula (I) para uso en la inhibición de la proliferación de una célula. La presente invención también provee compuestos de la fórmula (I) para uso en la inhibición de mitosis en una célula.

La presente invención provee métodos para el tratamiento de
15 varias condiciones o enfermedades, todas las cuales comprenden el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I). Como se utiliza aquí, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la condición especificada, eliminando o reduciendo los síntomas de la condición, desacelerando
20 o eliminando la progresión de la condición y previniendo o retrasando la re-ocurrencia de la condición en un sujeto previamente afectado.

Como se utiliza aquí, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuestos de la fórmula (I)
25 que es suficiente, en el sujeto al cual se administra, para provocar la

respuesta biológica o médica de un cultivo de célula, tejido, sistema, animal (incluyendo al ser humano) que se está viendo, por ejemplo, a través de un investigador o médico. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) para
5 tratar la condición mediada por PLK es una cantidad suficiente para tratar una condición mediada por PLK en el sujeto. Similarmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de un neoplasma susceptible es una cantidad suficiente para tratar el neoplasma susceptible en el sujeto. En una
10 modalidad de la presente invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) es una cantidad suficiente para inhibir la mitosis de célula. En una modalidad de la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) es una cantidad suficiente para regular, modular,
15 unir o inhibir PLK.

La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de los compuestos de la fórmula (I) dependerá de un número de factores incluyendo, pero no limitándose a, la edad y peso de sujeto que se está tratando, el trastorno preciso que requiere el tratamiento y su
20 severidad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración, y finalmente será a la discreción del médico o veterinario que atiende. Típicamente, el compuestos de la fórmula (I) ser dará para el tratamiento en el rango de 0.1 a 200 mg/kg del peso del cuerpo del receptor (animal) por día y más usualmente en el
25 rango de 1 a 100 mg/kg del peso del cuerpo por día. Las

dosificaciones aceptables, pueden ser de aproximadamente 0.1 a 2000 mg/día, y preferiblemente de alrededor de 0.1 a aproximadamente 100 mg/día.

Como un aspecto, la presente invención provee métodos para la regulación, modulación, unión, o inhibición de PLK para el tratamiento de condiciones mediadas por PLK. "Regulación, modulación, unión o inhibición de PLK" se refiere a la regulación, modulación, unión o inhibición de la actividad de PLK, así como la sobre expresión de la regulación, modulación, unión o inhibición de PLK. Dichas condiciones incluyen ciertos neoplasmas (incluyendo cánceres y tumores) que han sido asociados con PLK y condiciones caracterizadas por la proliferación inapropiada celular.

La presente invención provee un método para el tratamiento de una condición medida por PLK en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), cuyo método comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuestos de la fórmula (I). Las condiciones que están mediadas por PLK son conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas, y condiciones caracterizadas por la inapropiada proliferación celular.

La presente invención también provee un método para tratar un neoplasma susceptible (cáncer o tumor) en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuestos de la fórmula (I). "Neoplasma susceptible" como se

utiliza aquí, se refiere a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PLK. Los neoplasmas que han sido asociados con PLK y por consiguiente son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PLK son conocidos en la técnica, e incluyen ambos, tumores primarios y metastáticos y cánceres. Por ejemplo, los neoplasmas susceptibles dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pecho, cáncer de colon, cáncer de pulmón, linfoma, leucemia, cáncer endometrial, melanoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y cuello, y carcinoma esofágico. Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser utilizados solos en el tratamiento de dichos neoplasmas susceptibles o pueden ser utilizados para proveer efectos aditivos o sinérgicos con ciertas quimioterapias existentes, y/o utilizados para restaurar la efectividad de ciertas quimioterapias existentes y radiación.

La presente invención también provee un método para tratar una condición caracterizada por la inapropiada proliferación celular. Por "inapropiada proliferación celular" se quiere dar a entender la proliferación celular resultante de un crecimiento de célula inapropiado, proliferación celular resultante de excesiva división de células, proliferación de célula resultante de una sobre vivencia de células inapropiada, y/o proliferación celular en una célula normal que ocurre a un grado normal, el cual sin embargo es indeseado. Las condiciones caracterizadas por la inapropiada proliferación celular incluyen pero no se limitan a, neoplasmas, trastornos proliferativos

del los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de célula mesangial, y enfermedades metabólicas. Los trastornos de proliferativos de vasos sanguíneos incluyen artritis y restenosis. Los trastornos fibróticos incluyen cirrosis hepática y
5 ateroesclerosis. Los trastornos proliferativos de célula mesangial incluyen glomerulonefritis, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo a trasplante de órgano y glomerulopatías. Los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, cicatrización de heridas crónicas, inflamación y enfermedades
10 neurodegenerativas. La osteoartritis y otras enfermedades dependientes de proliferación de osteoclastia de reabsorción excesiva del hueso son ejemplos de condiciones caracterizadas por una inapropiada proliferación celular en las cuales la proliferación celular ocurre en células normales a un grado normal, pero sin
15 embargo es indeseada.

La presente invención también provee un método para inhibir la proliferación de una célula, cuyo método comprende poner en contacto la célula con una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) suficiente para inhibir la proliferación de la célula. En una
20 modalidad particular, la célula es una célula neoplásica. En una modalidad particular, la célula es una célula inadecuadamente proliferativa. El término "célula inadecuadamente proliferativa" como se utiliza aquí se refiere a células que crecen inadecuadamente (anormalmente), células que se dividen excesivamente, o a una
25 velocidad acelerada, células que inadecuadamente (anormalmente)

sobreviven y/o células normales que se proliferan a una velocidad normal pero para las cuales la proliferación es indeseada. Las células neoplásticas (incluyendo células de cáncer) son un ejemplo de células inadecuadamente proliferativas pero no son las únicas
5 células inadecuadamente proliferativas.

PLK es esencial para la mitosis celular y por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) son efectivos para inhibir mitosis. "Inhibición de mitosis" se refiere a la inhibición de la entrada dentro de la fase M del ciclo de la célula, inhibiendo la progresión normal
10 de la fase M del ciclo de la célula una vez que la fase M ha entrado e inhibiendo la salida normal de la fase M del ciclo de la célula. De esta forma, los compuestos de la presente invención pueden inhibir mitosis inhibiendo la entrada de la célula en la mitosis, mediante la inhibición de la progresión de la célula a través de mitosis o
15 inhibiendo la salida de la célula de mitosis. Como un aspecto, la presente invención provee un método para inhibir mitosis en una célula, cuyo método comprende administrar a la célula una cantidad de un compuestos de la fórmula (I) suficiente para inhibir mitosis. En una modalidad particular, la célula es una célula neoplástica. En una
20 modalidad particular, la célula es una célula inadecuadamente proliferativa.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por PLK en un animal, tal
25 como un mamífero (por ejemplo, un ser humano). La presente

invención además provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal. La presente invención además provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación
5 de un medicamento para el tratamiento de una condición caracterizada por la inadecuada proliferación celular. La presente invención además provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de una célula. La presente invención además provee el uso de un
10 compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la inhibición de mitosis en una célula.

Mientras es posible que, para uso en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) pueda ser administrado como un químico en bruto, éste está típicamente
15 presente como un ingrediente activo de una composición farmacéutica o formulación.

Por consiguiente, la invención además provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica además comprende uno o más portadores,
20 diluyentes, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El portador(es), diluyente(s), y/o excipiente(s) puede ser aceptable en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se provee un procedimiento para la
25 preparación de una formulación farmacéutica incluyendo la mezcla de

un compuesto de la fórmula (I) con uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma de dosis unitarias conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede
5 contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva, de tal forma, que múltiples formas de dosificación unitaria podrían ser administradas en un momento dado para lograr la dosis
10 terapéuticamente efectiva deseada.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se menciona aquí anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

15 Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas a través de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la administración a través de cualquier ruta apropiada, por ejemplo a
20 través de la ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Dichas formulaciones pueden ser preparadas a través de cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo
25 transformando en una asociación el ingrediente activo con el

portador(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o mezclas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo puede ser combinado con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino aceptable y mezclándolo con un portador farmacéutico similarmente molido tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. El agente saborizante, dispersante y colorante también puede estar presente.

Las cápsulas se hacen a través de la preparación de una mezcla de polvo como se describió anteriormente, y llenando unas fundas formadas de gelatina. Los solubilizantes y dispersantes pueden ser agregados a la mezcla del polvo antes de la operación de relleno. Un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio también puede ser adicionado para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes

desintegrantes, y agentes de coloración dentro de la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, glicol polietilénico, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen maleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, celulosa de metilo, agar, bentonita, goma de xantana y similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, de gránulos o flujos, agregando un lubricante y un desintegrante y presionándolos dentro de las tabletas.

Una mezcla de polvos se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución retardadora tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato de calcio. La mezcla de polvo puede ser granulada humedeciendo un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de un tamiz. Como una alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede ser corrida a través de la máquina de tabletas y el resultado son trozos

Imperfectamente formados divididos en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir que se peguen a la tableta formando-dados a través de medios de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada
5 entonces es comprimida dentro de las tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un portador inerte de flujo libre y comprimido dentro de las tabletas directamente sin pasar a través de la granulación o pasos de formación de trozos. Una cobertura transparente u opaca protectora que consiste de una
10 cubierta para el sellado, una cobertura de azúcar, o material polimérico y una cobertura brillante de cera pueden ser provistas. SE pueden agregar materiales colorantes a estas coberturas para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como una solución, jarabes o elixires
15 pueden ser preparados en forma de unidad de dosificación para que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente condimentada, mientras los elixires pueden prepararse a través del uso de un
20 vehículo de alcohol no tóxico.

Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico.

Los solubilizadores y emulsificadores tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno,
25 conservadores, aditivos de sabor tales como aceite de hierbabuena o

edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares también pueden ser adicionados.

Cuando es apropiado, las formulaciones de unitarias de dosificación para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser administrados en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser suministrados a través del uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales las moléculas del compuesto se acoplan. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros adecuados como portadores de fármacos activables.

Dichos polímeros pueden incluir péptidos, polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacriamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o polietilén óxido polilisina substituida con residuos de palmitol. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de polépsilon, ácido polihidroxibutírico,

poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros entrelazados o amfifáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden estar presentes como parches
5 discretos que pretenden permanece en íntimo contacto con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado a partir del parche a través de iontoforesis como generalmente se describe en *Pharmaceutical Research*, 3(6):318 (1986).

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptad para administración tópica pueden ser formuladas como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones aerosoles o aceites.

Para los tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por
15 ejemplo boca y piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado con ya sea una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternativamente, el
ingrediente activo puede ser formulado en una crema con una base
20 de crema de aceite en agua o base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas para administraciones tópicas en el ojo incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para

administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y lavados bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden ser presentadas como supositorios o
5 como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en donde el portador es un sólido incluye un polvo basto que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en la escala de 20 a 500 micras el cual se administra en la forma en la
10 cual se toma la inhalación, es decir, a través de rápida inhalación a través del pasaje nasal de un contenedor del polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, para administración como una aspersión nasal o gotas nasales, incluye soluciones acuosas o de aceite del ingrediente activo.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración a través de inhalación incluyen polvos o rocíos de partículas finas, los cuales pueden ser generados a través de medios de varios tipos de aerosoles, nebulizadores o Insufladores de dosis presurizadas, medidas.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden ser presentadas como dispositivos intrauterinos, tampones, cremas, geles, espumas o formulaciones de aspersión.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para
25 administración parenteral incluyen soluciones de inyección acuosas y

no acuosas estériles que pueden contener anti-oxidantes, reguladores de pH, bacterioestatos, y solutos que adaptan la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir
5 agentes de suspensión y agentes de engrosamiento. Las formulaciones pueden ser presentadas en dosis unitarias, o contenedores con dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición congelada-seca (liofilizada) requiriendo solamente la adición del portador líquido
10 estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden ser preparadas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Se deberá entender que además de los ingredientes
15 particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

20 En los métodos anteriormente descritos de tratamiento y usos, un compuesto de la fórmula (I) puede ser empleado solo, en combinación con uno o más de otros componentes de la fórmula (I) o en combinación con otros agente terapéuticos. En particular, en métodos para tratar condiciones mediadas por PLK y métodos para
25 tratar neoplasmas susceptibles, combinación con otros agentes

quimioterapéuticos, hormonales y/o de anticuerpo se consideran así como una combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. El término "quimioterapéutico" como se utiliza aquí, se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico en el sujeto al cual se administra. Los agentes "quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-neoplásticos, analgésicos, y anti-eméticos. Como se utiliza aquí, "agentes anti-neoplásticos" incluye ambos, agentes citoestáticos y citotóxicos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención de esta forma comprenden la administración de por lo menos un compuestos de la fórmula (I) y el uso de por lo menos otro método para el tratamiento del cáncer. En una modalidad, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de por lo menos un compuestos de la fórmula (I) y por lo menos otro agente quimioterapéutico. En una modalidad particular, la presente invención comprende la administración de por lo menos un compuestos de la fórmula (I) y por lo menos un agente anti-neoplástico. Como un aspecto adicional, la presente invención provee los métodos para el tratamiento y usos como se describe anteriormente, el cual comprende la administración de un compuestos de la fórmula (I) junto con por lo menos un agente quimioterapéutico. En una modalidad particular, el agente quimioterapéutico es un agente anti-neoplástico. En otra modalidad, la presente invención provee una composición farmacéutica como se describió anteriormente que además comprende por lo menos otro

agente quimioterapéutico, más particularmente, el agente quimioterapéutico es un agente anti-neoplástico.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad contra un neoplasma susceptible que está siendo tratado
5 puede ser utilizado en combinación con los compuestos de la fórmula (I), siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que está empleado el compuesto de la fórmula (I). Los agentes anti-neoplásticos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulo tales como
10 diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes de alquilación tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinos, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas, y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como apilpodofilotoxinas;
15 antimetabolitos tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de la trayectoria de transducción de señal; inhibidores de angiogénesis de cinasa de tirosina no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo de la célula.

20 Los agentes anti-microtúbulo o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células del tumor durante la fase M o la mitosis del ciclo de la célula. Ejemplos de agentes anti-microtúbulo incluyen, pero no se limitan a,, diterpenoides y alcaloides vinca. Ejemplos de alcaloides vinca
25 incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anti-neoplásticos específicos no de fase, que son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran a las células del tumor, experimentan, actúan y forman entrelazamiento intra e inter-
5 estructuras de cadena con ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Ejemplos de complejos de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatina y carboplatina.

Los agentes de alquilación son agentes específicos anti-neoplásticos no de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los
10 agentes de alquilación forman enlaces covalentes, a través de alquilación, para ADN a través de las porciones nucleofílicas de la molécula del ADN tal como los grupos amino, fosfato e hidroxilo. Dicha alquilación interrumpe la función del ácido nucleico conduciéndolo a la muerte. Ejemplos de agentes de alquilación
15 incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, mefalan, y clorambucil; sulfonatos de alquilo tal como busulfan; nitrosoureas tal como carmustina; y triazenos tal como dacarbazina.

Los agentes quimioterapéuticos antibióticos son agentes
20 específicos no de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o rompimiento de la estructura de cadena, lo cual interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos conduciéndolos a la muerte. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos
25 antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como

dactinomicina, antroclinas tales como daunorubicina, y doxorubicinas; y bleomicinas.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásticos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan las células en las fases S y G₂ del ciclo de la célula a través de la formación de un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN, causando rupturas de la estructura de cadena del ADN. Enseguida vienen las rupturas de la estructura de cadena acumuladas y la muerte de la célula. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etoposida y teniposida. Los agentes neoplásticos antimetabolito son agentes anti-neoplásticos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo de la célula inhibiendo la síntesis del ADN o inhibiendo síntesis de base de purina o pirimidina y por lo tanto limitando la síntesis de ADN. Consecuentemente, la fase S no prosigue y sigue la muerte de la célula. Ejemplos de agentes anti-neoplásticos antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina y tioguanina.

Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo de inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se cree que está relacionada con su actividad inhibidora de Topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecan, topotecan, y las varias formas ópticas de 7-(4-

metilpiperazino-metilen)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina.

Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los cuales hay una relación entre la hormona(s) y el crecimiento y/o carencia del crecimiento del cáncer.

- 5 Ejemplos de hormonas y análogos hormonales que se cree que son útiles en el tratamiento de neoplasmas incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticoesteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales
- 10 como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de pecho dependiente de hormona conteniendo receptores de estrógeno; progestrinas tales como acetato de megestrol útil en el tratamiento de cáncer de pecho dependiente de hormona; estrógenos,
- 15 andrógenos, y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoozifeno
- 20 útiles en el tratamiento de carcinoma de pecho dependiente de hormona; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimula la liberación de hormona leutinizante (LH) y/o hormona estimuladora de foliculo (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo agonistas y
- 25 antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina, y luprolida.

Los inhibidores de la trayectoria de transducción de señal son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un procedimiento químico que evoca un cambio intracelular. Como se utiliza aquí este cambio es proliferación o diferenciación de célula. Los inhibidores de la transducción de señal útiles en la presente invención incluyen inhibidores del receptor de cinasas de proteína, no receptores de cinasas de tirosina, bloqueadores del dominio SH2/SH3, cinasas de serina/treonina, inositol-2-cinasas de fosfatidilo, señalización mio-inositol, y oncogenes Ras.

10 Varias cinasas de tirosina de proteína catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento de la célula. Dichas cinasas de tirosina de proteína pueden ser ampliamente clasificadas como receptores o no receptores de cinasas.

15 Las cinasas de tirosina de receptor son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando, un dominio de transmembrana, y un dominio de cinasa de tirosina. Las cinasas de tirosina del receptor están involucradas en la regulación del crecimiento de la célula y algunas veces son denominadas
20 receptores del factor de crecimiento. La activación inadecuada o no controlada de muchas de estas cinasas, es decir, actividad del receptor del factor de crecimiento de cinasa aberrante, por ejemplo, a través de la sobre expresión o mutación, ha demostrado que da como resultado un crecimiento de células no controlado. Por
25 consiguiente, la actividad aberrante de dichas cinasas ha sido ligada

al crecimiento de tejido maligno. Consecuentemente, los inhibidores de dichas cinasas proveen métodos para el tratamiento del cáncer. Los receptores del factor de crecimiento, incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr, ErbB2, y ErbB4), plaquetas derivadas del receptor del factor de crecimiento (PDGFr), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), cinasas de tirosina con dominios de homología del factor de crecimiento de tipo inmunoglobulina y epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento-I de insulina (IGF-1), factor de estimulación de la colonia de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph), y proto-onocogen RET. Varios inhibidores de receptores del factor de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de cinasa de tirosina, oligonucleótidos antisentidos y aptámeros. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6): 803-818; Shawver y otros DDT Vol 2, No. 2 de Febrero de 1997; y Lofts, F. J. y otros "Growth Factor Receptors as Targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres.

Las cinasas de tirosina, que no son cinasas del receptor del factor de crecimiento son denominadas no receptores de cinasas de

tirosina. Los no receptores de cinasas de proteína útiles en la presente invención, los cuales son objetivos u objetivos potenciales de fármacos anti-neoplásticos, incluyen sSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), cinasa de tirosina de Brutons, y Bcr-Abl. Dichos no receptores de cinasas y agentes que inhiben a función de los no receptores de cinasa se describen en Sinh, S. y Corey, S.J. (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; y Bolen, J.B. Brugge, J.S., (1997) *Annual Review of Immunology*, 15: 371-404.

Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 que afectan la unión del dominio SH2 o SH2 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadores incluyendo, la subunidad p85 de PI3-K, las cinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para fármacos anti-cáncer se discuten en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Los Inhibidores de serina/Cinasas de Treonina Incluyendo los bloqueadores de la cascada de cinasa MAP que incluyen bloqueadores de cinasas Raf (RAfk), Mitógeno o Cinasa Regulada Extracelular (MEKs), y Cinasas Reguladas Extracelulares (ERKs); y bloqueadores de miembros de la familia de cinasa C de Proteína Incluyendo bloqueadores de los subtipos de PKCs (alfa, beta, gama, épsilon, mu, lambda, iota y zeta), familia de cinasa Ikb (IKKb), PKB family cinasas, miembros de la familia de Akt, y cinasas del receptor beta TGF. Dichas cinasas de Serina/Treonina e Inhibidores de las

- mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kalbuchl, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60.1101-1107; Massague, J., Wels-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27: 41-64;
- 5 Philip, P. A., y Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. y otros, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000,223-226 ; y Martinez-lacaci, L., y otros, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

- Inhibidores de los miembros de la familia de cinasas de Fosfolidil Inositol-3. Dichas cinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology, 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D. S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301- 3308; Jackson, S. P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7): 935-8; y Zhong, H. y otros, Cancer Res, (2000) 60 (6), 1541-
- 15 1545.

- Tambien útiles en combinación con la presente invención son los inhibidores de señalización de Mio-Inositol tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis,G., y Kozlowski A.,
- 20 (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, London.

- Otro grupo de inhibidores de trayectoria de señalización útiles en combinación con la presente invención, son los inhibidores del Oncogen Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores
- 25 farnesiltransferasa, transferasa geranilo-geranilo, y proteasas CAAX

así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Dichos inhibidores han demostrado que bloquean la activación Ras en células que contienen el mutante Ras de tipo silvestre, por lo tanto actuando como agentes antiproliferativos. La inhibición del
5 oncogen Ras se discute en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7 (4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3): 19-30.

Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos a la unión
10 del ligando de cinasa de receptor también pueden servir como inhibidores de transducción de señal. Este grupo de inhibidores de trayectoria de transducción de señal incluye el uso de anticuerpos humanizados en el dominio de unión del ligando extracelular de las cinasas de tirosina del receptor. Por ejemplo, el anticuerpo
15 específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M. C. y otros, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26 (4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® ErbB2 (ver Tyrosine Kinase Signaling in Breast Cancer: ErbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000,2 (3), 176-183); y el anticuerpo específico
20 2CB VEGFR2 (ver Brekken, R. A. y otros, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal Anti-VEGF Antibody Blocks Tumor Growth in Mice, Cancer Res. (2000)60, 5117-5124).

Los inhibidores de angiogénesis de cinasa del receptor también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de
25 angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se discuten a

continuación con respecto a inhibidores de transducción de señal (ambos receptores y cinasas de tirosina del receptor). Otros inhibidores pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, los
5 cuales no reconocen VEGFR (la cinasa de tirosina del receptor), pero se unen al ligando: Inhibidores de molécula pequeña de integrina (alfa_v beta₃), que inhibirán angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden probar ser útiles en combinación con inhibidores PLK.

10 Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la fórmula (I).

Los agentes utilizados en regímenes (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden utilizar en la
15 combinación de la presente invención. Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. La regulación ascendente de bcl-2 por consiguiente ha sido ligada a quimioresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a los miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es
20 decir, mcl-1). Por consiguiente, las estrategias diseñadas para regular de manera descendente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado el beneficio clínico y están ahora en las evaluaciones en la Fase II/evaluaciones III, denominadas oligonucleótido antisentido bcl-3 G3139 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas utilizando
25 la estrategia del oligonucleótido antisentido para bcl-2 se discuten

en Water JS y otros, J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823 (2000); y Kitada S y otros, Antisense Res. Dev. 4: 71-79 (1994).

Los inhibidores de señalización del ciclo de la célula inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo de la célula. Las
5 cinasas dependientes de ciclina (CDKs) y sus ciclinas de interacción controlan la progresión a través del ciclo de la célula eucariótica. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo de la célula. Varios inhibidores de la señalización del ciclo están
10 bajo desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 y los inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania, y otros, Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2): 215-230 (2000).

En una modalidad, los métodos de la presente invención
15 comprenden la administración al animal de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la trayectoria de transducción de la señal, particularmente gefitinib (IRESSA®).

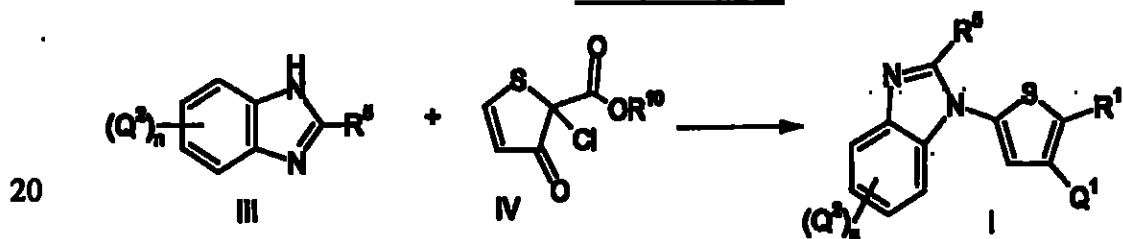
Los métodos y sus usos que emplean estas combinaciones pueden comprender la administración del compuesto de la fórmula (I)
20 y los otros agentes quimioterapéutico/anti-neoplástico ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos pueden ser estables y compatibles uno con el otro y los
25 otros compuestos de la formulación pueden ser formulados para

administración. Cuando se formulan separadamente, pueden ser provistos en cualquier formulación conveniente, en dicha forma como es conocida para dichos compuestos en la técnica.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en combinación con un agente quimioterapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella de cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos con experiencia en la técnica. La dosis apropiada del compuesto(s) de la fórmula (I) y los otros agentes terapéuticamente activos y los cronometrajes relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y discreción del médico que atiende.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convenientemente preparados a través de los métodos descritos en el siguiente Esquema 1.

ESQUEMA 1



en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquilnilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)-Ph$, $-C(O)N(R^7)-R^2-Ph$, $-C(O)N(R^7)$

25

$C(O)R^6$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^6$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^6$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2$
 R^6 , $-R^2-OR^7$, $-R^2-O-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^6$, $-C(S)N(R^7)-Ph$,
 $-C(S)N(R^7)-R^2-Ph$, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^6$, $-C(=NR^7)N(R^6)-Ph$, $-C$
 $(=NR^7)N(R^6)-R^2-Ph$, $-R^2-NR^7R^6$, $-CN$, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^6$, $-S$
 5 $(O)_2N(R^7)-Ph$, $-S(O)_2N(R^7)-R^2-Ph$, $-NR^7R^6$, $N(R^7)-Ph$, $-N(R^7)-R^2-Ph$,
 $-N(R^7)-SO_2R^6$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un
 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno,
 alquilo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo,
 10 $-N$ (alquilo) $_2$, $-CN$ y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros heterociclo que tiene 1,
 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo
 de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados
 de N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con
 15 un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno,
 alquilo, oxo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$
 alquilo, $-N$ (alquilo) $_2$, $-CN$ y $-N_3$;

Q^1 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_a-(Y^1)_b-(R^2)_c-R^3$

a, b y c son el mismo o diferente y son cada uno
 20 independientemente 0 o 1 y por lo menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Q^2 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_{aa}-(Y^2)_{bb}-(R^2)_{cc}-R^4$ o dos
 grupos Q^2 adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de
 alquilo, alquenilo, $-OR^7$, $-S(O)_iR^7$ y $-NR^7R^6$ y junto con los átomos de
 25 carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6

átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros seleccionados de que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N,

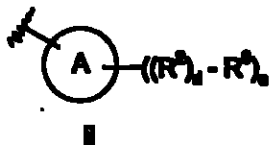
5 O y S;

aa, bb y cc son el mismo o diferentes y cada uno es independientemente 0 o 1;

cada Y^1 y Y^2 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de -O-, -S(O)₁-, -N(R⁷)-,
 10 -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-, -OC(O)N(R⁷)-,
 -OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-, -N(R⁷)C(O)-,
 -N(R⁷)-CO₂- y -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-;

cada R^2 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquileno, alquenileno
 15 y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)₁R⁷, -S
 20 (O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN, -N₃ y un grupo de la fórmula (ii):



25 en donde :

El anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, y un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S

cada d es 0 o 1;

e es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^2-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CO}_2-\text{R}^2-\text{Ph}$, $-\text{CO}_2-\text{R}^2-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7=\text{N}-\text{OR}^8$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{O}-\text{R}^2-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ph}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Het}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-\text{R}^2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Ph}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{Het}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^2-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{N}_3$;

en donde cuando Q^1 se define b es 1 y c es 0, R^3 no es halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CR}^7=\text{N}-\text{OR}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, NR^7R^8 , $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ o $-\text{N}_3$;

en donde Q^2 se define en donde bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halógeno, $-C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, NR^7R^8 , $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$;

5 R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, OR^7 , $-S(O)_fR^7$, NR^7R^8 , $-NHC(O)NR^7R^8$, y $-NHS(O)_2R^7$;

f es 0, 1, o 2; y

10 cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y grupos protectores de ácido carboxílico adecuados.

15 Generalmente, el procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) (todas las fórmulas y todas las variables han sido definidas anteriormente en conexión con el Esquema 1) comprende los pasos de:

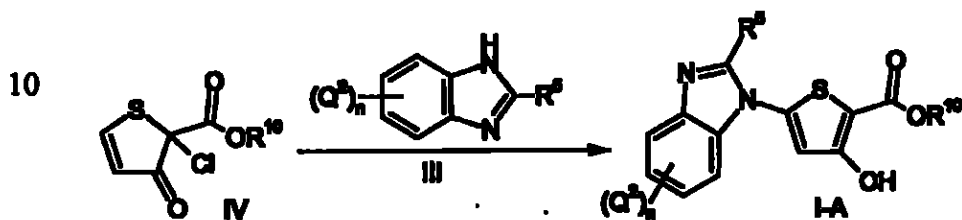
20 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (I);

b) opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo; y

25 c) opcionalmente convertir el compuesto de la fórmula (I) a una

sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a un compuesto de la fórmula (I) diferente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

5 Más específicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (III) para preparar un compuesto de la fórmula (I-A).



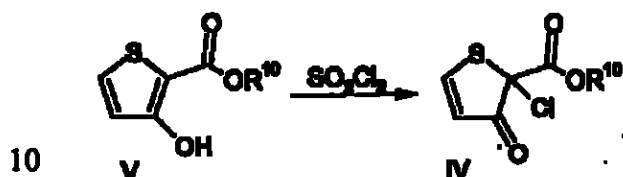
15 en donde todas las variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

Un compuesto de la fórmula (I-A) puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo o puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I) diferente o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo utilizando técnicas descritas más adelante y aquellas convencionales en el campo.

25 La reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV) típicamente se lleva a cabo en un solvente inerte a temperatura ambiente. Típicamente dos equivalentes molares de un compuesto de la fórmula (III) se

combinan con un equivalente molar de un compuesto de la fórmula (IV). Ejemplos de solventes inertes para esta reacción incluyen pero no se limitan a, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, y tolueno.

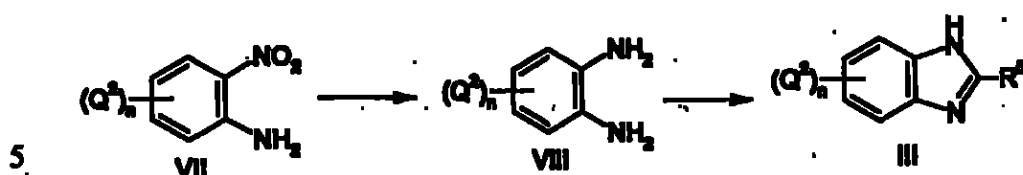
5 Un compuesto de la fórmula (IV) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (V) con cloruro de sulfurilo.



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

Los compuestos de la fórmula (V) están comercialmente
15 disponibles o pueden ser preparados utilizando el conocimiento convencional en la técnica. Típicamente, la reacción de un compuesto de la fórmula (V) con cloruro de sulfurilo a temperatura ambiente provee un compuesto de la fórmula (IV). El exceso de cloruro de sulfurilo puede ser utilizado si se desea. Ejemplos de
20 solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloroformo, diclorometano, y tolueno. Ver, Corral, C.; Lissavetzky, J. Synthesis 847-850 (1984).

Un compuesto de la fórmula (III) puede ser preparado a través de varios métodos. De acuerdo con un método, un compuesto de la
25 fórmula (III) se prepara de acuerdo con el Esquema 2 siguiente.

ESQUEMA 2

en donde todas las variables son como se definen en conexión con el Esquema 1.

Generalmente, este procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (III) (todas las fórmulas y todas las variables se han definido en conexión con el Esquema 1) comprende los pasos de:

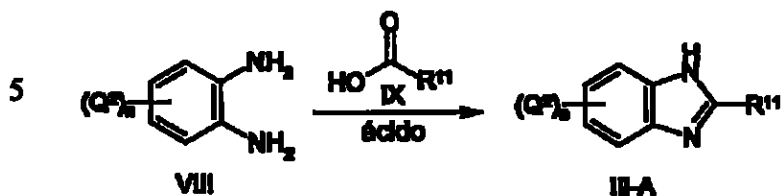
a) reducir el compuesto de la fórmula (VII) para preparar un compuesto de la fórmula (VIII); y

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un anillo que forma un reactivo para preparar un compuesto de la fórmula (III):

El orden de los pasos anteriormente mencionados no es crítico para la práctica de la invención y el procedimiento puede ser practicado llevando a cabo los pasos en cualquier orden adecuado basado en el conocimiento de aquellos con experiencia en la técnica.

Más específicamente, un compuesto de la fórmula (III) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con un anillo que forma un reactivo. Existen varios anillos formadores de reactivos que pueden ser empleados en este paso del procedimiento. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (III-A)

(es decir, un compuesto de la fórmula (III) en donde R^5 es H o alquilo) se prepara a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con un anillo formador de reactivo de la fórmula (IX):



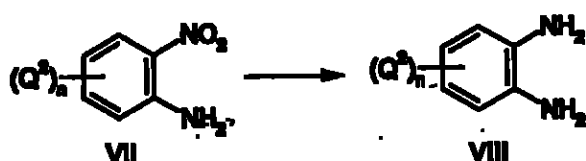
en donde R^{11} es H o alquilo, y todas las otras variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

10 Esta reacción puede ser llevada a cabo utilizando técnicas convencionales. Ver, White, A., y otros, J. Med. Chem. 43: 4084-4097 (2000); Jiang, J.-L., otros, Synthetic Comm. 28: 4137-4142 (1998); Tanaka, A., y otros, Chem. Pharm. Bull. 42: 560-569 (1994); Tian, W., y otros, Synthesis 12: 1283-1286 (1992); Buckle, D. R., y
15 otros, J. Med. Chem. 30: 2216-2221 (1987); y Raban, M., y otros, J. Org. Chem. 50: 2205-2210 (1985). Esta reacción puede ser llevada a cabo cerca o en un solvente adecuado. La reacción puede opcionalmente calentarse a una temperatura de aproximadamente 50 a alrededor de 230°C. La reacción es típicamente llevada a cabo con
20 un exceso del compuesto de la fórmula (IX). Se puede utilizar un ácido adicional.

Ejemplos de ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, ácido mentasulfónico, y ácido
25 trifluorometansulfónico. Ejemplos de solventes adecuados para esta

reacción incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y acetonitrilo. Los compuestos de la fórmula (IX) están comercialmente disponibles.

- 5 Un compuesto de la fórmula (VIII) puede ser preparado a través de la reducción de un compuesto de la fórmula (VII).



- 10 en donde todas las variables se definen en conexión con el Esquema 1.

La reducción se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales y agentes de reducción. Ver, Rangarajan, M., y otros, Bioorg. Med. Chem. 8: 2591-2600 (2000); White, A. W., y otros, J. Med. Chem. 43: 4084-4097 (2000); Silvestri, R., y otros, Bioorg. Med. Chem. 8: 2305-2309 (2000); Nagaraja, D., y otros, Tetrahedron Lett 40: 7855-7856 (1999); Jung, F., y otros, J. Med. Chem. 34: 1110-1116 (1991); Srivastava, R. P., y otros, Pharmazie 45: 34-37 (1990); Hankovszky, H. O., y otros, Can. J. Chem. 67: 1392-1400 (1989);

20 Ladd, D. L., y otros, J. Org. Chem. 53: 417-420 (1988); Mertens, A., y otros, J. Med. Chem. 30: 1279-1287 (1987); y Sharma, K. S., y otros, Synthesis 4: 316-318 (1981). Ejemplos de agentes de reducción adecuados para esta reacción incluyen pero no se limitan a, paladio con hidrógeno, paladio con formiato, óxido de platino con

25 hidrógeno, níquel con hidrógeno, cloruro de estaño(II), hierro con

5

•



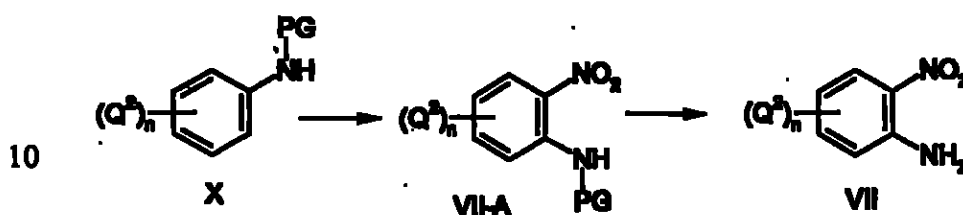
15

20

25

disponibles o pueden ser preparados utilizando técnicas y reactivos convencionales.

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (VII) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto protegido de la fórmula (X) bajo condiciones de nitración para preparar un compuesto protegido de la fórmula (VII-A) (es decir, VII-A) y después removiendo el grupo protector del compuesto de la fórmula (VII-A).



en donde PG es un grupo protector y todas las otras variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

La protección de anilinas es una transformación común bien conocida para aquellos con experiencia en la técnica. Ver, Kocienski, P. J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T.W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2^a. Edition), J. Wiley and Sons, 1991. Los grupos protectores adecuados para esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, alloxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, fenilsulfonilo, y p-toluensulfonilo. Los reactivos y las condiciones varían de acuerdo con la naturaleza del grupo protector particular. Algunos reactivos típicos incluyen, pero no se limitan a, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloroformato de bencilo, cloroformato de alilo, 2-(trimetilsilil)etil

15

20

25

carbonato de 4-nitrofenilo, cloruro de fenilsulfonilo, y cloruro de p-toluensulfonilo. En ciertos casos, la adición de alguna base es requerida. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trialkilaminas, piridina y t-butoxido de potasio. Los solventes adecuados para estas conversiones incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, agua, tolueno y éter dietílico.

La nitración de las anilinas también están bien documentada en la literatura y la reacción anterior puede llevarse a cabo utilizando estas técnicas convencionales. Ver, Wissner, A., y otros, J. Med. Chem. 46: 49-63 (2003); Duggan, S. A., y otros, J. Org. Chem. 66: 4419-4426 (2001); Clews, J., y otros, Tetrahedron 56: 8735-8746 (2000); y Kagechika, H., J. Med. Chem. 31: 2182-2192 (1988). La nitración puede llevarse a cabo con una variedad de reactivos de nitración incluyendo, pero no limitándose ácido nítrico al 70%, ácido nítrico que echa humo rojo, nitrato de amonio con anhídrido trifluoroacético, y nitrato de potasio con ácido trifluorometansulfónico. La reacción es típicamente conducida a temperatura ambiente, pero puede ser opcionalmente calentada a una temperatura de alrededor de 40 a 100°C en ciertos casos. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido sulfúrico, anhídrido acético, diclorometano y cloroformo.

La nitración resulta en un compuesto de la fórmula (VII-A), (es decir, un compuesto protegido de la fórmula (VII)). La división del

grupo protector de anilina, para resultar en un compuesto de la fórmula (VII) puede lograrse a través de muchos métodos convencionales diferentes. Ver, Kocienski, P. J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T. W., Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª. Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la fórmula (X) pueden prepararse instalando un grupo protector en la anilina correspondiente. Dichas anilinas están comercialmente disponibles o pueden ser preparadas utilizando técnicas convencionales.

Un compuesto de la fórmula (III-A) puede opcionalmente ser convertido a un compuesto de la fórmula (III-B). Esta conversión puede efectuarse a través de halogenación del compuesto de la fórmula (III-A) para preparar un compuesto de la fórmula (III-B).

15

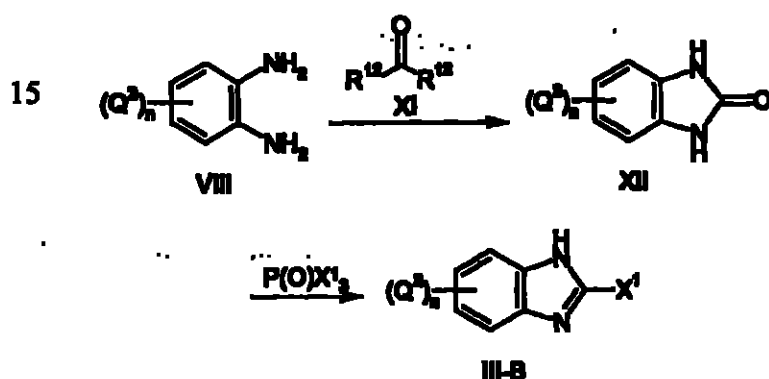


en donde X¹ es halógeno (particularmente Cl, Br o I) y todas las otras variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

Este tipo de transformación está bien establecida en la literatura. Ver, Taylor, E. C., y otros, J. Org. Chem. 56: 6937-6939 (1991); Mistry, A. G., y otros, Tetrahedron Lett. 27: 1051-1054 (1986); y Apen, P. G., y otros, Heterocycles 29: 1325-1329 (1989).

Los agentes de halogenación adecuados incluyen, pero no se limitan a, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, y acetona.

En compuesto de la fórmula (III-B) también puede ser preparado directamente de un compuesto de la fórmula (VIII). El procedimiento comprende los pasos de i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un fosgeno o compuesto equivalente de fosgeno para preparar un compuesto de la fórmula (XII) y ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XII) con un haluro oxi de fósforo para preparar un compuesto de la fórmula (III-B).



20

en donde:

cada R^{12} es la misma o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de Cl, metoxi, triclorometoxi, amino y N-imidazolilo;

25 X^1 es halógeno (particularmente Cl, Br o I; más particularmente

Cl o Br); y

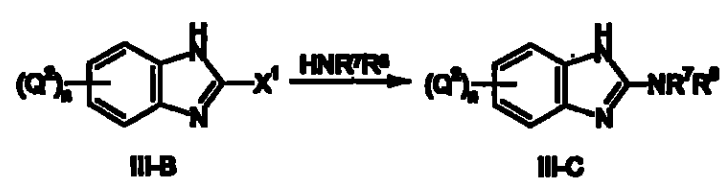
las otras variables son como se definieron en conexión con el Esquema 1.

El compuesto de fosgeno o equivalente del fosgeno es el anillo
5 que forma el reactivo y es típicamente un compuesto de la fórmula (XI) como se muestra anteriormente. Los compuestos de fosgeno o equivalentes de fosgeno de la fórmula (XI) están comercialmente disponibles. Ejemplos de compuestos adecuados de la fórmula (XI) incluyen, pero no se limitan a, fosgeno, carbonato de dimetilo, 10 carbonato de dietilo, 1,1'-carbonyldiimidazol, urea y trifosgeno. La reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con el compuesto de fosgeno o equivalente de fosgeno puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales. Ver Silvestri, R., y otros, Bioorg. Med. Chem. 8: 2305-2309 (2000); Wright, J. L., otros, J. Med. Chem. 43: 15 3408-3419 (2000); Penleres, G. C., otros, Synthetic Comm. 30: 2191-2195 (2000); y Von der Saal, W., otros, J. Med. Chem. 32: 1481-1491 (1989). La reacción típicamente se corre en un solvente inerte o puro. La reacción puede opcionalmente calentarse a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 250°C. La adición opcional de una 20 base adecuada a la reacción puede ser deseable. Ejemplos de dichas bases incluyen, pero no se limitan a, trialkylaminas, piridina, 2,6-lutidina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, y bicarbonato de sodio. Ejemplos de solventes para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, 25 tetrahidrofurano, tolueno y acetona.

La reacción del compuesto de la fórmula (XII) con el haluro oxi
de fósforo para preparar un compuesto de la fórmula (III-B) puede
ser llevada a cabo utilizando técnicas convencionales. Ver, Blythin,
D.J., y otros, J. Med. Chem. 29: 1099-1113 (1986); y Crank, G., Aust.
5 J. Chem. 35: 775-784 (1982). Ejemplos de reactivos adecuados
incluyen, pero no se limitan a, oxiclورو de fósforo y oxibromuro de
fósforo. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a,
diclorometano, cloroformo, dicloroetano, y tolueno. Calentamiento
opcional en la escala de alrededor de 50 a 150°C puede ser
10 utilizado.

Un compuesto de la fórmula (III-B) preparado a través de
cualquier método, puede opcionalmente ser convertido a un
compuesto de la fórmula (III-C) a través de la reacción con una
amina de la fórmula HNR^7R^8 .

15



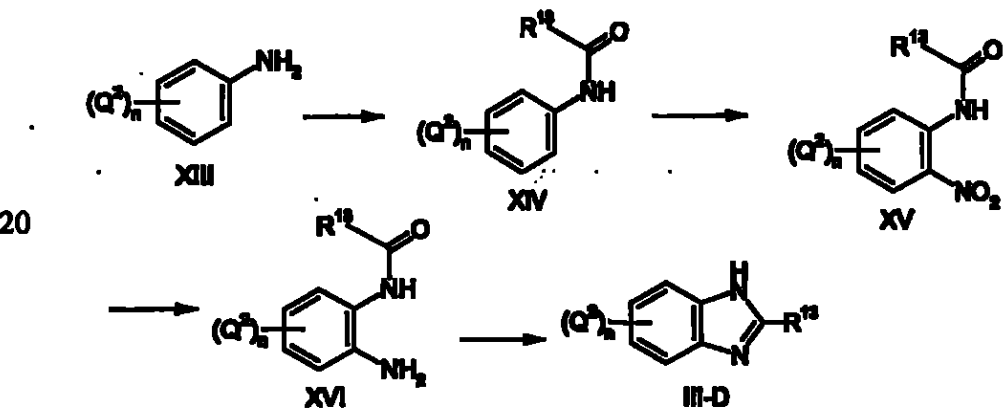
en donde todas las variables son como se definieron
20 anteriormente.

La reacción de un bencimidazol sustituido con halógeno de la
fórmula (III-B) con una amina para preparar un compuesto de la
fórmula (III-C) puede ser llevada a cabo utilizando técnicas
convencionales. Ver, Alcade, E., y otros, J. Org. Chem. 56: 4233-
25 4238 (1991); Katsushima, T., y otros, J. Med. Chem. 33: 1906-1910

(1990); Young, R. C., y otros, J. Med. Chem. 33: 2073- 2080 (1990);
Iemura, R., y otros, J. Med. Chem. 29: 1178-1183 (1986); y Benassi,
R., y otros, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 210 : 1513-1521 (1985). Un
catalizador de ácido puede ser empleado si se desea. Ejemplos de
5 catalizadores ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido
clorhídrico, y ácido p-toluensulfónico. La reacción puede
opcionalmente calentarse a una temperatura de alrededor de 50 a
220°C. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no
se limitan a, agua, etanol, isopropanol, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-
10 dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tolueno, xilenos y
tetrahidrofurano.

En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (IIII-D), (es
decir, un compuesto de la fórmula ((III) en donde R⁵ es H o alquilo)
se preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema
15 3 a continuación.

ESQUEMA 3



en donde R^{13} es H o alquilo y todas las otras variables con como se definieron en conexión con el Esquema 1.

5 Generalmente, este procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (III-D) (todas las fórmulas y todas las variables han sido definidas anteriormente en conexión con el Esquema 1) comprende los pasos de:

 a) reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII) con un agente
10 de acilación adecuado para preparar un compuesto de la fórmula (XIV);

 b) reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV) bajo condiciones de nitración para preparar un compuesto de la fórmula (XV);

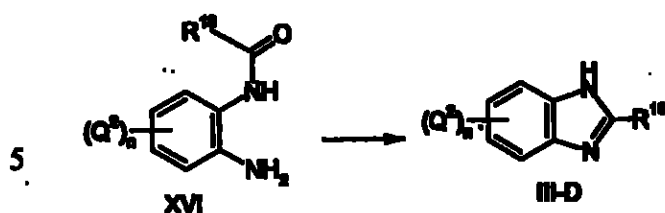
15 c) reducir un compuesto de la fórmula (XV) para preparar un compuesto de la fórmula (XVI); y

 d) ciclizar un compuesto de la fórmula (XVI) para preparar un compuesto de la fórmula (III-D).

 El orden de los pasos anteriormente mencionados no es crítico
20 para la práctica de la invención y el procedimiento puede ser practicado llevando a cabo los pasos en cualquier orden adecuado en base al conocimiento de aquellos con experiencia en la técnica.

 Más específicamente, un compuesto de la fórmula (III-D) puede

ser preparado a través de la ciclisación de un compuesto de la fórmula (XVI):



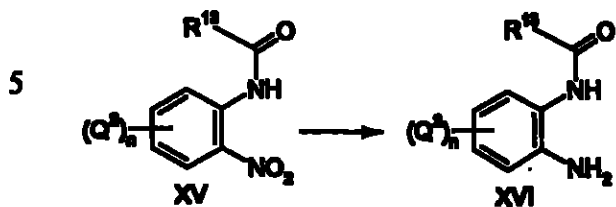
en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-3.

Este tipo de reacción de ciclisación está bien documentado en la literatura. Ver, Braña, M. F., y otros, J. Med. Chem. 45: 5813-5816 (2002); Fonseca, T., y otros, Tetrahedron 57: 1793- 1799 (2001); White, A. W., y otros, J. Med. Chem. 43: 4084-4097 (2000); y Tamura, S. Y., y otros, Biorg. Med. Chem. Lett. 7: 1359-1364 (1997). Esta reacción puede ser llevada a cabo pura o en un solvente adecuado. La reacción puede opcionalmente ser calentada a una temperatura de entre aproximadamente 50 a 200°C. Típicamente un exceso de un ácido adecuado se utiliza. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y p-toluensulfonato de piridinio. Un reactivo de deshidratación puede opcionalmente ser utilizado también. Ejemplos de reactivos de deshidratación adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, pentóxido de fósforo, y tamices moleculares. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a,

10
15
20
25

diclorometano, cloroformo, xilenos, metanol, etanol y agua.

Un compuesto de la fórmula (XVI) puede ser preparado reduciendo un compuesto de la fórmula (XV).

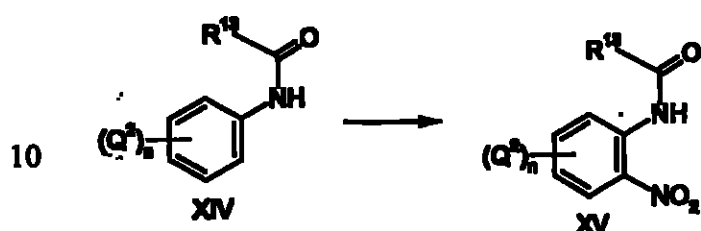


en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-3.

10 La reducción se puede realizar utilizando técnicas convencionales y agentes de reducción. Ver, Rangarajan, M., y otros, Bioorg. Med. Chem. 8: 2591-2600 (2000); White, A. W., y otros, J. Med. Chem. 43: 4084-4097 (2000); Silvestri, R., y otros, Bioorg. Med. Chem. 8: 2305- 2309 (2000); Nagaraja, D., y otros, Tetrahedron Lett. 15 40: 7855-7856 (1999); Jung, F., y otros, J. Med. Chem. 34: 1110-1116 (1991); Srivastava, R. P., y otros, Pharmazie 45: 34-37 (1990); Hankovszky, H. O., y otros, Can. J. Chem. 67: 1392-1400 (1989); Ladd, D. L., y otros, J. Org. Chem. 53: 417-420 (1988); Mertens, A., y otros, J. Med. Chem. 30: 1279-1287 (1987); y Sharma, K. S., y 20 otros, Synthesis 4: 316-318 (1981). Ejemplos de agentes de reducción adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, paladio con hidrógeno, paladio con formiato de amoníaco, óxido de platino con hidrógeno, níquel con hidrógeno, cloruro de estaño(II), hierro con ácido acético, aluminio con cloruro de 25 amoníaco, borano, sodio, ditionita, e hidrazina. La reacción puede

opcionalmente ser calentada entre alrededor de 50 y alrededor de 120°C. Los solventes adecuados para esta reacción varían e incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, y dioxano.

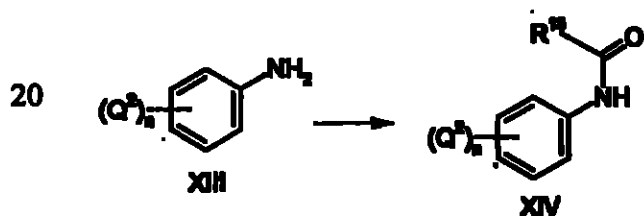
5 Un compuesto de la fórmula (XV) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (XIV) bajo condiciones de nitración.



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-3

15 La reacción del compuesto de la fórmula (XIV) bajo condiciones de nitración puede ser llevada a cabo en la misma forma descrita anteriormente para la nitración de un compuesto de la fórmula (X).

Un compuesto de la fórmula (XIV) puede ser preparado a través de la acilación de un compuesto de la fórmula (XIII).



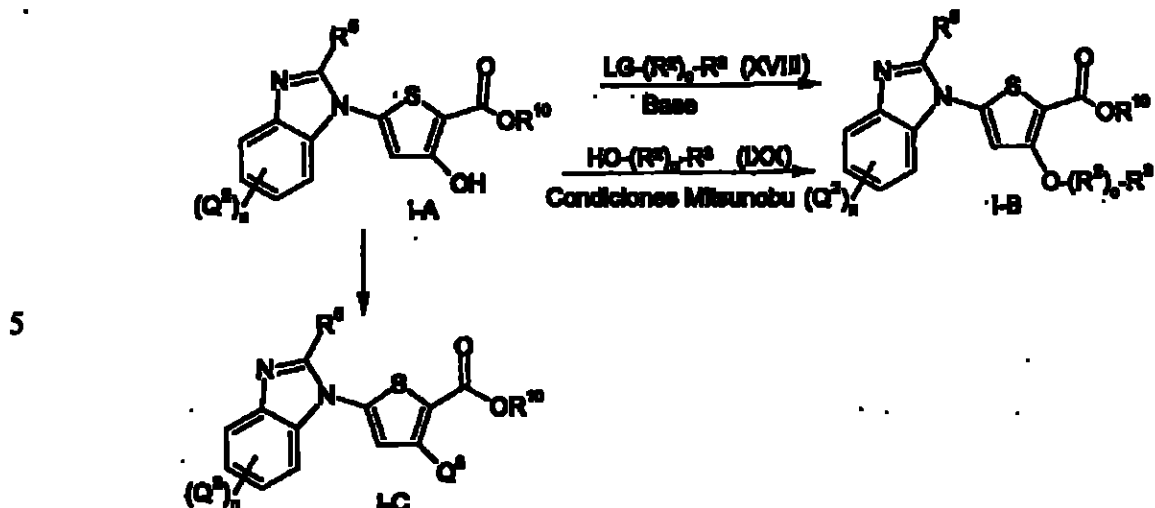
en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-3

25 La acilación de anilinas es una transformación común bien conocida por aquellos con experiencia en la técnica y dichas

técnicas de acilación convencionales pueden ser empleadas para llevar a cabo la reacción anteriormente mencionadas. Ver, Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, pp. 972-976, 979, 981 (1989). La reacción de acilación es típicamente realizada utilizando un agente de acilación tal como un haluro ácido, anhídrido ácido, o ácido carboxílico, en presencia de un reactivo(s) de acoplamiento. Ejemplos de reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, N,N'-diciclohexilcarbodilimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodilimida, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio y N,N'-carbonyldilimidazol. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Las anilinas de la fórmula (XIII) están comercialmente disponibles o son fácilmente preparadas de material comercialmente disponibles utilizando técnicas convencionales.

Como será aparente para aquellos con experiencia en la técnica, un compuesto de la fórmula (I) puede ser convertido a otro compuesto de la fórmula (I) utilizando técnicas bien conocidas en técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I-A) puede opcionalmente ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-B) o (I-C) de acuerdo con el procedimiento mencionado en el Esquema 4.

ESQUEMA 4



en donde:

10 Q^3 es un grupo de la fórmula: $-(R^2)_a-(Y^3)_j-(R^2)_c-R^3$

j es 0 o 1;

Y^3 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{S(O)}_1$, $-\text{N(R}^7\text{)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{C(O)N(R}^7\text{)}-$, $-\text{C(O)N(R}^7\text{)S(O)}_2-$, $-\text{OC(O)N(R}^7\text{)}-$, $-\text{OS(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^7\text{)}-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^7\text{)C(O)}-$, $-\text{N(R}^7\text{)S(O)}_2-$, $-\text{N(R}^7\text{)C(O)}-$, $-\text{N(R}^7\text{)CO}_2-$ y $-\text{N(R}^7\text{)C(O)N(R}^7\text{)}-$;

15

LG es un grupo saliente adecuado; y

todas las otras variables son como se definieron en conexión con el Esquemas 1 anterior.

En general el procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I-B) comprende los pasos de:

20

a) reaccionar el compuesto de la fórmula (I-A) con una base y un compuesto de la fórmula (XVIII) para preparar un compuesto de la fórmula (I-B); o

b) reaccionar el compuesto de la fórmula (I-A) con un compuesto de la fórmula (IXX) bajo condiciones Mitsunobu para

25

preparar un compuesto de la fórmula (I-B).

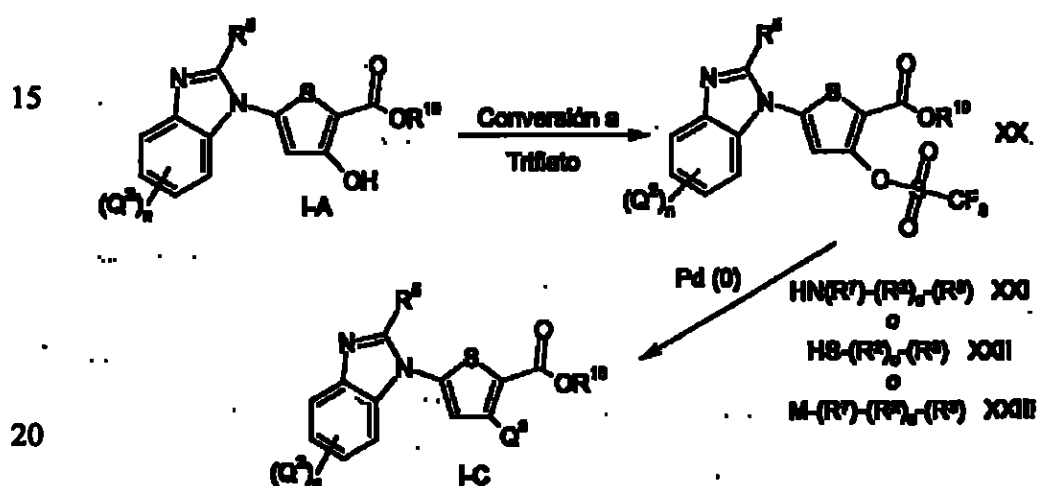
Más específicamente, un compuesto de la fórmula (I-B) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-A) con un compuesto de la fórmula (XVIII). Los compuestos de la fórmula (XVIII) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando conocimiento convencional en la técnica. La reacción puede realizarse en un solvente inerte, convenientemente a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada. Los compuestos de la fórmula (I-A) y el compuesto de la fórmula (XVIII) pueden estar presentes en cantidades equimolares; sin embargo, un ligero exceso del compuesto de la fórmula (XVIII) puede ser empleado si se desea. Ejemplos de bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio. Ejemplos de solventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano.

En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-B) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-A) con un compuesto de la fórmula (IXX). Los compuestos de la fórmula (IXX) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando conocimiento convencional en la técnica. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente inerte bajo condiciones Mitsunobu estándares. Ver. Hughes, D. L., Org. React. 42: 335-656 (1992); y Mitsunobu, O., Synthesis 1-28 (1981). Típicamente el

compuesto de la fórmula (I-A), el compuesto de la fórmula (IXX), una triarilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo se hacen reaccionar juntos a temperatura ambiente. Ejemplos de triarilfosfinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, azodicarboxilato de etilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y azodicarboxilato de di-ter-butilo. Ejemplos de solventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano y tolueno.

Un compuesto de la fórmula (I-A) también puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-C) de acuerdo con el siguiente Esquema 5.

ESQUEMA 5



en donde M es $-B(OH)_2$, $-B(OH^{14})_2$, $-Sn(R^{14})_2$, Zn-halógeno, Zn- R^{14} , Mg-halógeno, Cu-halógeno, Cu- R^{14} , en donde R^{14} es alquilo o cicloalquilo, y todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-4 anteriores.

Generalmente, el procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I-C) comprende los pasos de:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula (I-A) con un reactivo formador de triflatos para preparar un compuesto de la fórmula (XX);

5 y

b) acoplar el compuesto de la fórmula (XX) con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (XXI), (XXII), y (XXIII) utilizando un catalizador de paladio (0) para preparar un compuesto de la fórmula (I-C).

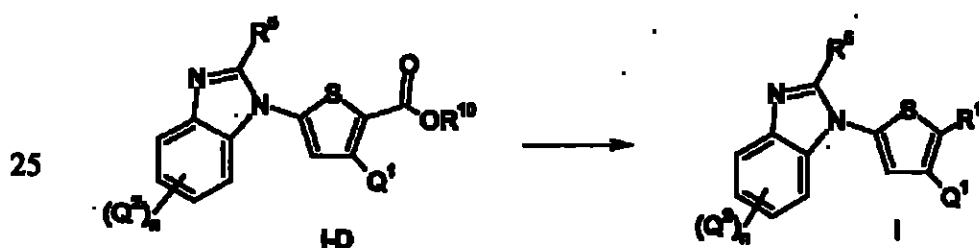
10 Más específicamente, un compuesto de la fórmula (I-C) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (XX) con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (XXI), (XXII), y (XXIII) utilizando un catalizador de paladio (0). Esta reacción puede realizarse en un
15 solvente inerte, en presencia de paladio (0). La reacción puede opcionalmente calentarse a una temperatura de alrededor de 50 a aproximadamente 150°C. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a través de la reacción de una cantidad equimolar de un compuesto de la fórmula (XX) con una cantidad equimolar del compuesto
20 seleccionado del grupo que consiste de compuestos de la fórmula (XXI), (XXII), y (XXIII). El catalizador paladio (0) está típicamente presente en un porcentaje de 1-10 moles comparado con el compuesto de la fórmula (XX). Ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen, pero no se limitan a,
25 tetraquis(trifenilfosina)paladio (0) y tris(dibencilidenacetona)paladio

(0). También es posible generar el catalizado de paladio (0) *in situ* utilizando fuentes de paladio (II). Ejemplos de fuentes de paladio (II) incluyen, pero no se limitan a, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y diclorhidrato de bis(difenilfosfinoferroceno)-paladio(II). Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, benceno, 1,2-dimetoxietano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Las bases y las fosfinas pueden incluirse como aditivos en la reacción si se desea. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de cesio, carbonato de sodio, y trialquilaminas. Ejemplos de fosfinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, tributilfosfina, difenilfosfinetano, y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Los compuestos de la fórmula (XXI), (XXII) y (XXIII) pueden obtenerse de fuentes comerciales o preparados ya sea como compuestos discreto o generados *in situ* utilizando el conocimiento convencional en la técnica. Ver, Luker, T. J., y otros, Tetrahedron Lett. 41: 7731-7735 (2000); Yin, J., y otros, Org. Lett. 2: 1101-1104 (2000); Wolfe, J. P., y otros, Can. J. Chem. 78: 957-962 (2000); Littke, A. F., y otros, J. Am. Chem. Soc. 122 : 4020-4028 (2000); Hundertmark, T., y otros, Org. Lett. 2: 1729-1731 (2000); Buchwald, S. L, Acc. Chem. Res. 31: 805-818 (1998); Suzuki, A., J. Organomet. Chem. 576: 147-168 (1999); Negishi, E., J. Organomet Chem. 576: 179-194 (1999); Stanforth, S.P., Tetrahedron 54: 263-303 (1998); Littke, A.F., Angew. Chem., Int Ed. 37: 3387-

3388 (1999); y Thorand, S., y otros J. Org. Chem. 63: 8551-8553 (1998).

Un compuesto de la fórmula (XX) puede ser preparado de un compuesto de la fórmula (I-A) utilizando un reactivo formador de triflatos adecuado. Esta reacción típicamente se lleva a cabo en un solvente inerte utilizando una base y un reactivo diseñado para la conversión de los alcoholes en triflatos (es decir, un agente formador de triflatos). Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, trialkilaminas, piridina, hidruro de sodio, y bis(trimetilsilil)amida de litio. La reacción preferiblemente se corre a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 25°C. Los reactivos formadores de triflatos para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, anhídrido trifluorometansulfónico, cloruro de trifluorometansulfonilo, y N-feniltrifluorometansulfonimida. Los solventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, cloroformo, éter dietílico y dioxano.

Como un ejemplo adicional de los métodos para convertir un compuesto de la fórmula (I) a otro compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (I-A), (I-B) o (I-C) colectivamente referidos como un compuesto de la fórmula "(I-D)" puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I) diferente.

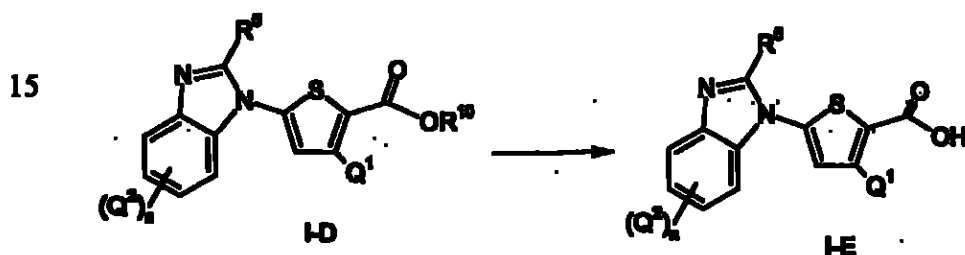


en donde:

R^1 es diferente de $-\text{CO}_2R^{10}$;

5 y todas las otras variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

Varios métodos, utilizando técnicas convencionales, pueden ser empleados para convertir un compuesto de la fórmula (I-D) a un compuesto de la fórmula (I) diferente, dependiendo de el compuesto de la fórmula (I) particular que se desea. Por ejemplo, de acuerdo
10 con un método, un compuesto de la fórmula (I-D) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-E) removiendo el grupo protector de ácido carboxílico.

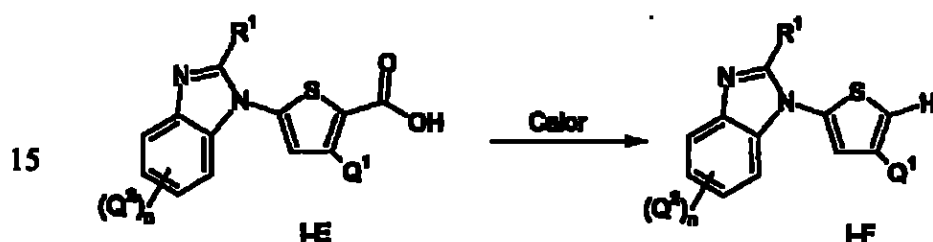


en donde todas las variables son como se definieron en
20 conexión con los Esquemas 1-5.

Existen varias opciones para llevar a cabo esta conversión. Ejemplos de condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidrólisis básica en donde R^1 es $-\text{CO}_2\text{Me}$, la desprotección con ácido
prótico en donde R^1 es $-\text{CO}_2t\text{-Bu}$, la desprotección bajo catalizador
25 de paladio (0) en donde R^1 es $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, la desprotección con

fluoruro de tetrabutylamino en donde R^1 es $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, y la hidrogenólisis en donde R^1 es $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Otras condiciones adecuadas para los compuestos con varias definiciones de R^{10} serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica. La elección
5 del grupo protector y las condiciones de desprotección serán aparentes para aquellos con experiencia en la técnica, la información detallada de este tema está disponible en la literatura. Ver, Kocienski, P. J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T. W. , Wuts, P. G. M. Protecting Groups in Organic
10 Synthesis (2ª, Edición), J.Wiley and Sons, 1991.

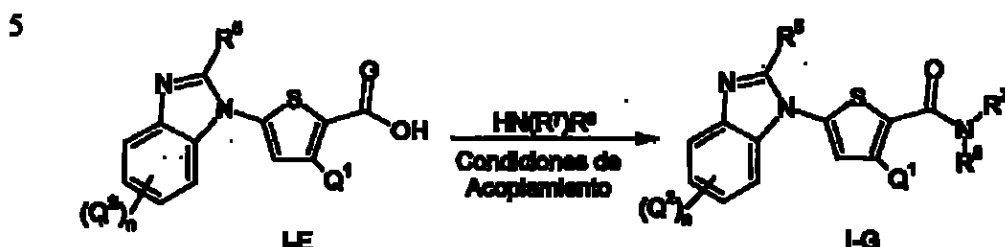
Un compuesto de la fórmula (I-E) además puede convertirse a un compuesto de la fórmula (I-F) mediante calentamiento.



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

20 Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte. Típicamente, la reacción se calienta a una temperatura de alrededor de 80 a alrededor de 120°C. Ejemplos de solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol,
25 dioxano y tolueno.

Un compuesto de la fórmula (I-E) además puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-G) utilizando reacciones de acoplamiento de unión a amida convencionales con una amina de la fórmula HNR^7R^8 .



10 en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte utilizando una variedad de reactivos de acoplamiento comercialmente disponibles. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, N,N-diciclohexilcarbodiimida, diclorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,1'-carbonyldiimidazol, y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil-amino)fosfonio. Otros reactivos de acoplamiento adecuados serán fácilmente aparentes para aquellos con experiencia en la técnica. El ácido carboxílico opcionalmente puede ser convertido en un cloruro ácido correspondiente y subsecuentemente tratado con la amina de la fórmula HNR^7R^8 . Los reactivos adecuados para la reacción de dichos cloruros ácidos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, y 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina. La base puede opcionalmente agregarse a la reacción de acoplamiento. La

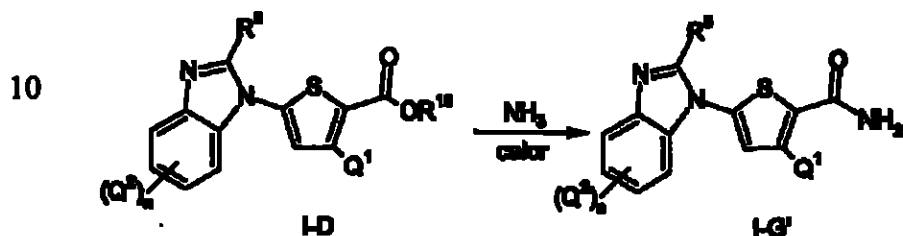
15

20

25

reacción puede opcionalmente requerir de calentamiento a una temperatura de alrededor de 40 a alrededor de 100°C. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trialkilaminas, piridina, y 4-(dimetilamino)piridina. Ejemplos de solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida y dicloroetano.

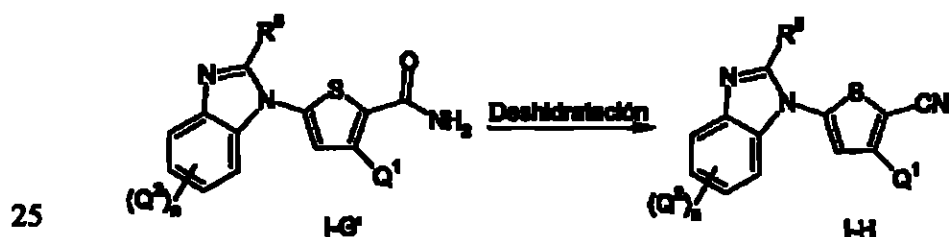
En una modalidad alternativa, un compuesto de la fórmula (I-G') se prepara directamente de un compuesto de la fórmula (I-D).



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

15 Esta reacción típicamente se lleva a cabo en un recipiente sellado con un exceso de amoníaco. La reacción típicamente se calienta a una temperatura de alrededor de 50 a alrededor de 120°C. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y dioxano.

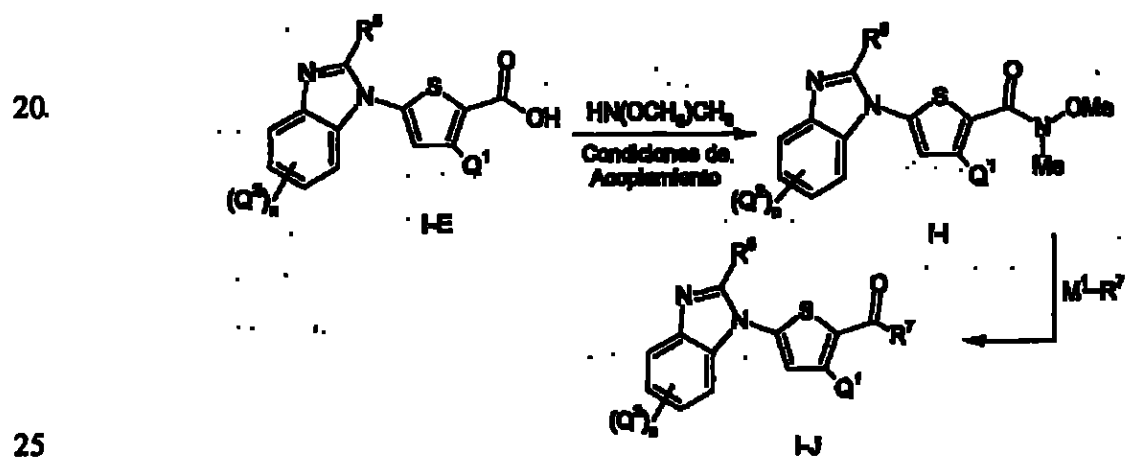
20 Las deshidratación del compuesto de la fórmula (I-G') puede ser utilizado para preparar un compuesto de la fórmula (I-H).



en donde todas las variables son como se definieron en
conexión con los Esquemas 1-5.

La reacción deshidratación puede ser llevada a cabo utilizando
5 una variedad de reactivos. Los reactivos de deshidratación
adecuados incluyen, pero no se llmitan a, cloruro de tioinilo,
anhidrido trifluoroacético, oxiclورو de fósforo, pentóxido de
fósforo, y N,N-dicilohexilcarbodiimida. La reacción puede se
opcionalmente calentada de aproximadamente 50 a aproximadamente
10 150°C. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no
se llmitan a, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, N,N-
dimetilformamida y dicloroetano.

Un compuesto de la fórmula (I-J) puede ser preparado a través
de un procedimiento de conversión de dos pasos, que comprende a)
15 convertir un compuesto de la fórmula (I-E) a un compuesto de la
fórmula (I-I) a través del acoplamiento con N, O, dimetilhidroxilamina
y b) reaccionando el compuesto de la fórmula (I-I) con un nucleótido
de la fórmula M¹-R⁷.



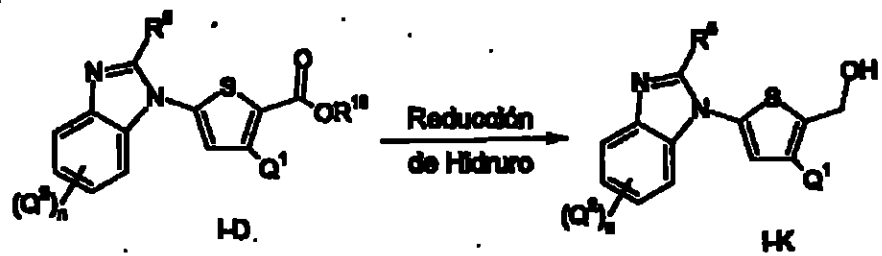
en donde:

M^1 es Li, Mg-halógeno, Cu-halógeno o Ce-halógeno; y

5 todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

La reacción de acoplamiento con N,O-dimetilhidroxilamina puede ser llevada a cabo en la misma forma como se describió anteriormente para la conversión de un compuesto de la fórmula (I-E) para un compuesto de la fórmula (I-G). La adición del nucleófilo a la amida Weinreb (I-I) típicamente se lleva a cabo a una temperatura en la escala de -30 a aproximadamente 5°C. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y hexanos. Ver, 10 Weinreb, S. M., y otros, Tetrahedron Lett. 22: 3815-3818 (1981). Los nucleófilos de la fórmula M^1-R^7 están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando el conocimiento convencional en la técnica.

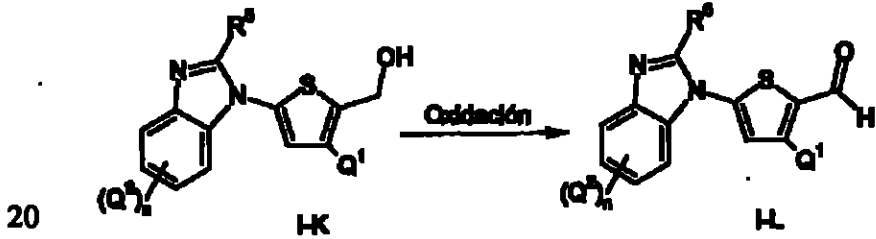
Un compuesto de la fórmula (I-K) puede ser preparado de un 20 compuesto de la fórmula (I-D) a través de una reducción de hidruro.



en donde todas las variables son como se definieron en
conexión con los Esquemas 1-5.

Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a
una temperatura en la escala de aproximadamente -78 a
5 aproximadamente 25°C. Los agentes de reducción adecuados
incluyen, pero no se limitan a, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro
de litio-aluminio, y borohidruro de litio. Los solventes adecuados
varían considerablemente dependiendo del agente de reducción
seleccionado. La selección apropiada de un solvente para esta
10 reacción será aparente para aquellos con experiencia en la técnica
basada en la selección del agente de reducción. Ejemplos de
solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano,
éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, diclorometano, tolueno y
hexanos.

15 Un compuesto de la fórmula (I-K) puede ser oxidado para
preparar un compuesto de la fórmula (I-L).



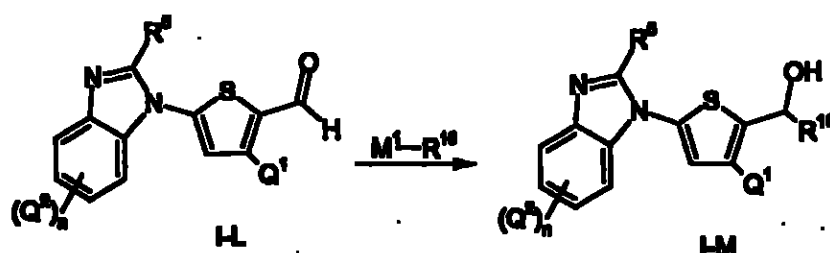
en donde todas las variables son como se definieron en
conexión con los Esquemas 1-5.

Esta reacción puede realizarse utilizando una amplia variedad
de agentes de oxidación convencionales. Los agentes de oxidación
25 adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de manganeso,

sulfóxido de dimetilo / cloruro de oxalilo / trietilamina, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, y perrutenato de tetrapropilamonio / N-óxido de 4-metilmorfolina. Ejemplos de solventes adecuados para la reacción de oxidación incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tolueno y tetrahidrofurano.

Un compuesto de la fórmula (I-L) puede además convertirse a un compuesto de la fórmula (I-M) a través de la reacción con un nucleófilo de la fórmula M^1-R^7 .

10



15

en donde M^1 es Li, Mg-halógeno, Cu-halógeno o Ce-halógeno, R^7 es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; y

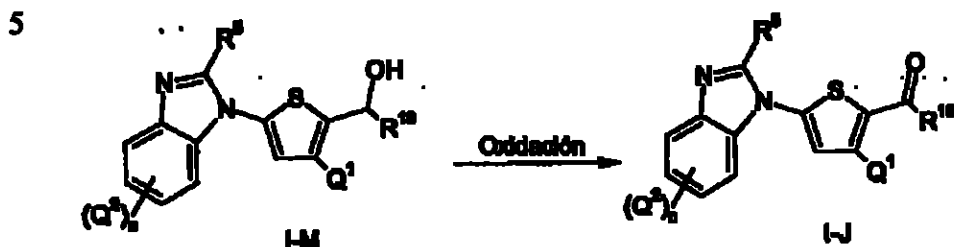
todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

La adición del nucleófilo M^1-R^7 al aldehído de la fórmula (I-L), típicamente se lleva a cabo a una temperatura en la escala de aproximadamente -78 a alrededor de 5°C. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno, 1,2-dimetoxietano, y hexanos.

Como una alternativa al método anteriormente descrito, un compuesto de la fórmula (I-J) también puede ser preparado a través

25

de la conversión de un compuesto de la fórmula (I-M). Más específicamente, un compuesto de la fórmula (I-J) puede ser preparado a través de la oxidación de un compuesto de la fórmula (I-M).

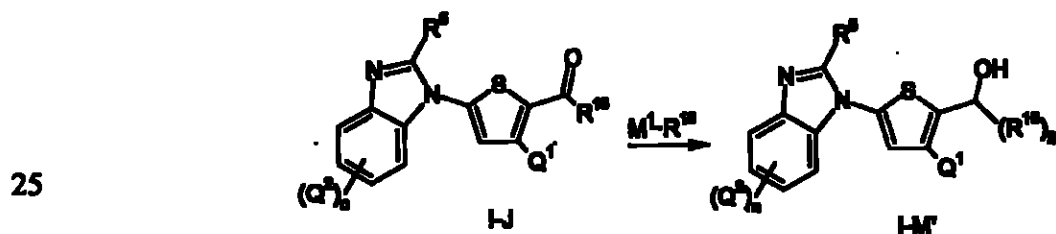


en donde R^{10} es H, alquilo, alquenilo, o alquinilo; y

10 todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

Esta reacción puede realizarse utilizando una amplia variedad de agentes de oxidación convencionales. Ejemplos de agentes de oxidación adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de manganeso, sulfóxido de dimetilo / cloruro de oxalilo / trietilamina, 15 clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, y perrutenato de tetrapropilamonio / N-óxido de 4-metilmorfolina. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tolueno y tetrahidrofurano.

20 Además, un compuesto de la fórmula (I-J) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-M') a través de la reacción con un nucleófilo de la fórmula M^1-R^{10} .



en donde M^1 es Li, Mg-halógeno, Cu-halógeno o Ce-halógeno;

R^{10} es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y

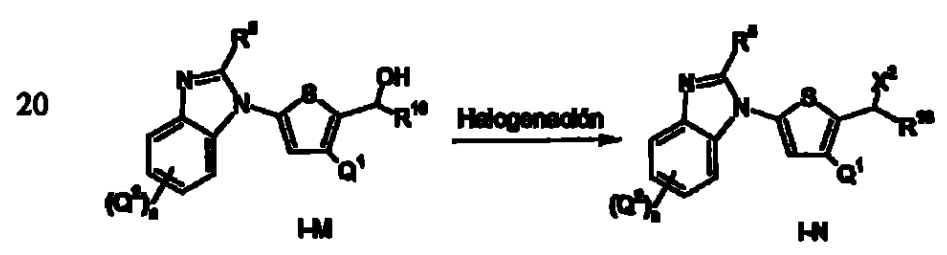
todas las variables son como se definieron en conexión con los

5 Esquemas 1-5.

Los nucleófilos de la fórmula M^1-R^{10} están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando el conocimiento convencional en la técnica.

La adición del nucleófilo al aldehído de la fórmula (I-J) típicamente se lleva a cabo a una temperatura en la escala de
10 alrededor de -78 a 5°C . Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, tolueno, 1,2-dimetoxietano y hexanos.

Un compuesto de la fórmula (I-M) además se puede convertir a
15 un compuesto de la fórmula (I-N) a través de la halogenación de un compuesto de la fórmula (I-M).



en donde X^2 es halógeno;

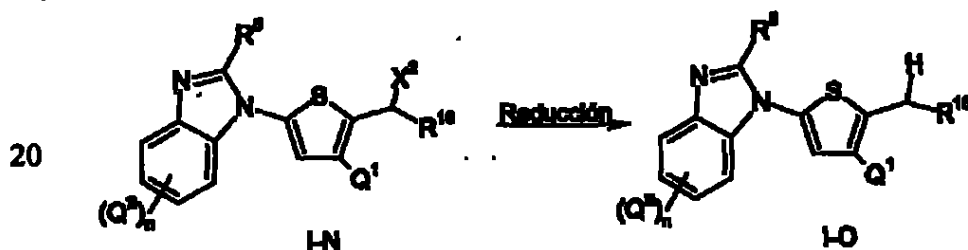
R^{16} es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y

todas las variables son como se definieron en conexión con los

5 Esquemas 1-5.

Esta reacción se puede llevar a cabo utilizando cualquier reactivo de halogenación convencional. Ejemplos de reactivos de halogenación adecuados incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina / yodo / imidazol, trifenilfosfina / tetrabromuro de carbono, 10 pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, ácido fluorhídrico / fluoruro de potasio, y sulfuro de dimetilo / N-bromosuccinimida. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, 1,2- 15 dimetoxietano, y hexanos.

Un compuesto de la fórmula (I-N) además puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-O) utilizando una reducción.



en donde X^2 es halógeno;

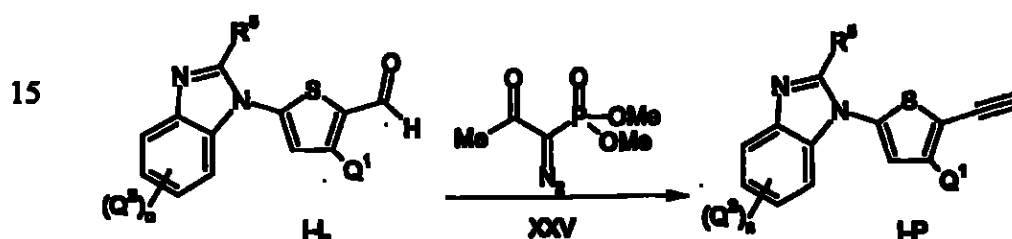
R^{16} es H, alquilo, alquenilo o alquinilo; y

todas las variables son como se definieron en conexión con el

25 Esquema 2.

Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte utilizando una variedad de condiciones. Ejemplos de agentes de reducción adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, litio / amoniaco, zinc / ácido acético, trietilborohidruro de litio, hidruro de tirbutilestaño, hidruro de litio-aluminio, y yoduro de samario (II). Los solventes adecuados para esta reacción varían considerablemente dependiendo del agente de reducción seleccionado. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tolueno y hexanos.

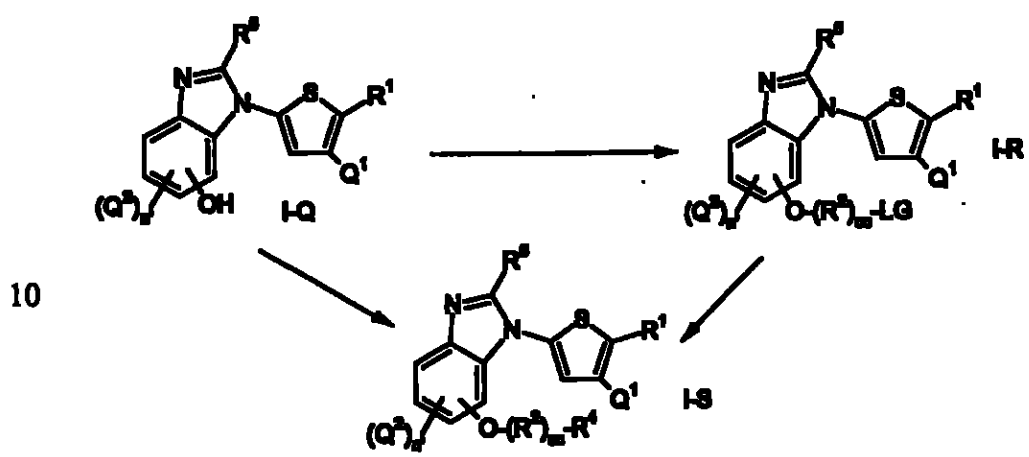
Un compuesto de la fórmula (I-L) además puede convertirse a un compuesto de la fórmula (I-P) a través de la reacción con un compuesto de la fórmula (XXV).



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

20 Esta reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, convenientemente a temperatura ambiente. La síntesis y uso del compuesto de la fórmula (XXV) son análogos a aquellos descritos en Mueller, S., y otros, Synlett 6:521-522 (1996). Típicamente, la reacción se lleva a cabo utilizando metanol como el solvente y una
25 base tal como carbonato de potasio.

En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-Q) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-R), el cual a su vez puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-S), o un compuesto de la fórmula (I-Q) puede ser convertido directo a un compuesto de la fórmula (I-S).



en donde:

- n' es 0, 1, 2, o 3;
- 15 cada LG es el mismo o un diferente grupo saliente adecuado; y
- todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

Los compuestos de la fórmula (I-Q) pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí anteriormente. El compuesto de la fórmula (I-Q) entonces puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-R) o un compuesto de la fórmula (I-S).

El compuesto de la fórmula (I-R) puede ser preparado a través de cualquiera de los dos métodos. De acuerdo con un método, un compuesto de la fórmula (I-R) se prepara a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-Q) con un compuesto de la fórmula:

LG-(R²)_{cc}-LG(XXVII), en donde todas las variables son como se definieron anteriormente. Ejemplos específicos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, -Cl, -Br, -I, -OSO₂CH₃ y -OSO₂-Fenilo. Los compuestos adecuados de la fórmula (XXVII) están
5 comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando técnicas convencionales. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, convenientemente a temperatura ambiente, en presencia de una base adecuada. Ejemplos de bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, 10 carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio. Ejemplos de solventes inertes para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, y 1,2-dimetoxietano.

De acuerdo con un segundo método, un compuesto de la
15 fórmula (I-R) se prepara a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-Q) con un compuesto de la fórmula: HO-(R²)_{cc}-LG(XXVIII), en donde todas las variables son como se definieron anteriormente. Ejemplos específicos de grupos salientes adecuados incluyen aquellos descritos anteriormente. Los compuestos de la
20 fórmula (XXVIII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con técnicas convencionales. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte bajo condiciones Mitsunobu estándares. Ver, Hughes, D. L, Org. React. 42: 335-656 (1992); y Mitsunobu, O., Synthesis 1-28 (1981). Típicamente el compuesto de
25 la fórmula (I-Q) y el compuesto de la fórmula (XXVIII) reaccionan

Juntos con una triarilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo a temperatura ambiente. Ejemplos de triarilfosfinas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, tri-p-tolilfosfina, y trimetilfosfina. Ejemplos de azodicarboxilatos de dialquilo adecuados
5 incluyen, pero no se limitan a, azodicarboxilato de etilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y azodicarboxilato de di-ter-butilo. Ejemplos de solventes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano y tolueno.

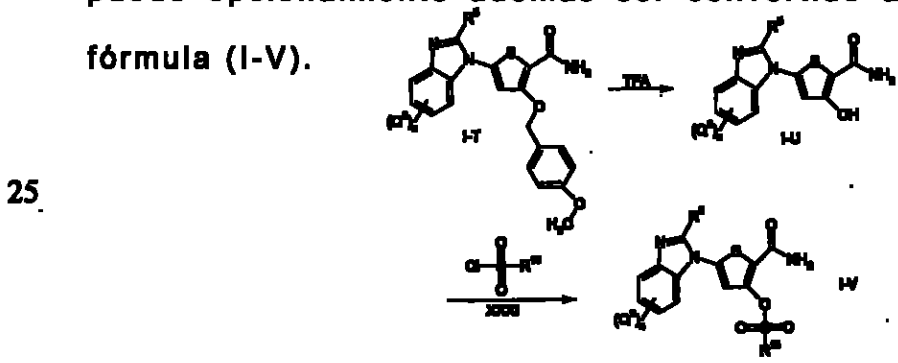
10 El compuesto de la fórmula (I-R) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-S) a través de la reacción con un nucleófilo adecuado para instalar el grupo R^4 . Ejemplos de nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, amoníaco, aminas primaria y secundaria, alcóxidos de metal, trialcóxidos de
15 metal, cianuro de potasio, azida de sodio, reactivos de organolitio, organocupratos, y reactivos de Grignard. Las condiciones específicas para estos desplazamientos varían, pero el uso de estos tipos de nucleófilos para la instalación de un grupo como se define mediante R^4 son convencionales en la técnica. El desplazamiento del
20 grupo saliente con dicho nucleófilo podría ya sea instalar la funcionalidad de R^4 o proveer un intermediario a partir del cual el grupo funcional R^4 podría ser fácilmente instalado de acuerdo con métodos convencionales a través de alguien con experiencia en la técnica.

25 Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I-S) puede ser

preparado directamente a partir de un compuesto de la fórmula (I-Q) utilizando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente para la conversión de un compuesto de la fórmula (I-Q) a un compuesto de la fórmula (I-R). Más específicamente, un
5 compuesto de la fórmula (I-S) puede ser preparado a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-Q) con un compuesto de la fórmula: $LG-(R^2)_{cc}-R^4$ (XXIX) utilizando condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula (I-Q) con un compuesto de la fórmula (XXVII). Los
10 compuestos de la fórmula (XXIX) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando técnicas convencionales.

En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-Q) se convierte a un compuesto de la fórmula (I-S) a través de la reacción con un compuesto de la fórmula: $HO-(R^2)_{cc}-R^4$ (XXX), bajo las
15 condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula (I-Q) con un compuesto de la fórmula (XXVIII). Los compuestos de la fórmula (XXX) están comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando técnicas convencionales.

20 Como un ejemplo adicional, un compuesto de la fórmula (I-T) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-U), el cual puede opcionalmente además ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-V).



en donde:

R^{15} es alquilo o fenilo; y

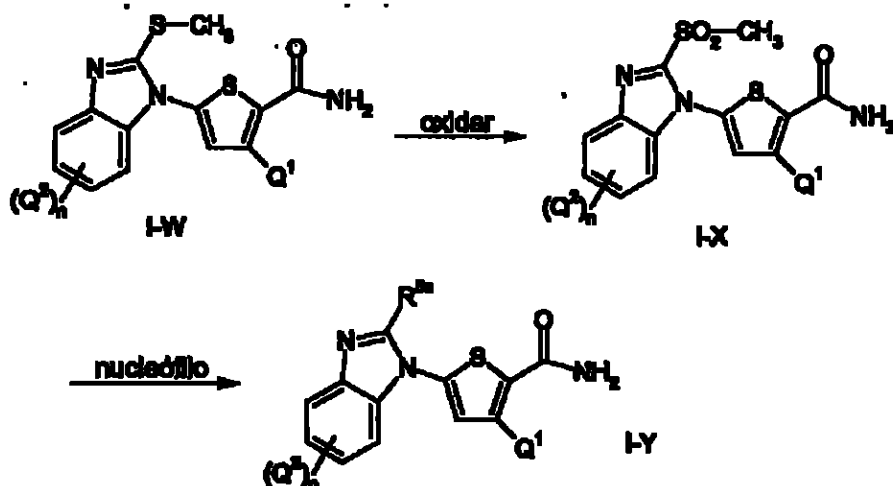
5 todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5 anteriores.

Un compuesto de la fórmula (I-T) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-U) a través de la reacción con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético (TFA). Esta reacción puede
10 ser llevada a cabo pura o en un solvente inerte a temperatura ambiente. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, y cloroformo.

El compuesto de la fórmula (I-U) además puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-V) a través de la reacción con
15 cloruros de sulfonilo de la fórmula (XXXI). La reacción puede ser realizada en un solvente inerte a temperatura ambiente utilizando una variedad de bases. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, y piridina. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan
20 a, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano,

dioxano, y N,N-dimetilformamida.

En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-W) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-X). Un compuesto de la fórmula (I-X) además puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-Y).



10

en donde R^{6a} se selecciona del grupo que consiste de -OR⁷ y -NR⁷R⁸; y

15

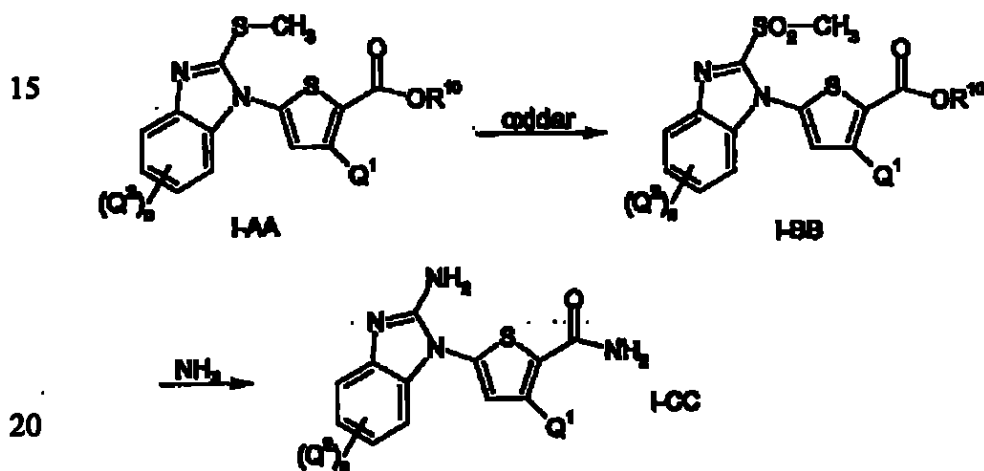
todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5 anteriores.

Un compuesto de la fórmula (I-W) puede ser oxidado a un compuesto de la fórmula (I-X) utilizando un agente de oxidación convencional, tal como por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico. La reacción del compuesto de la fórmula (I-X) con un nucleófilo adecuado de la fórmula R^{6a} convertirá un compuesto de la fórmula (I-X) en un compuesto de la fórmula (I-Y). Ejemplos específicos de nucleófilos adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, acetato de sodio, amoníaco, y aminas

25

mono-, y di-substituidas. La reacción con el nucleófilo típicamente se lleva a cabo utilizando un equimolar o un ligero exceso del nucleófilo en un solvente inerte, tal como THF, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas. En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-X) puede convertirse a un compuesto de la fórmula (I-Y) en un tubo sellado a temperaturas elevadas entre 80°C y 120°C, utilizando exceso de amoníaco en un solvente apropiado tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y dioxano.

Similarmente, un compuesto de la fórmula (I-AA) también se puede convertir en un compuesto de la fórmula (I-BB) a través de oxidación, y el compuesto de la fórmula (I-BB) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-CC) a través de la reacción con amoníaco.



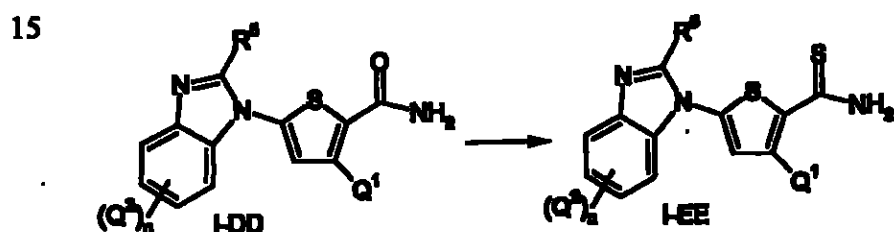
en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5 anteriores.

El paso de convertir un compuesto de la fórmula (I-AA) a un compuesto de la fórmula (I-BB) puede llevarse a cabo a través de la

25

reacción de un compuesto de la fórmula (I-AA) con un agente de oxidación adecuado, tal como por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico. El compuesto de la fórmula (I-BB) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-CC) a través de la
 5 reacción con exceso de amoníaco en un tubo sellado a una temperatura elevada de entre aproximadamente 80 y 120°C en un solvente adecuado. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y dioxano.

10 Un ejemplo adicional de un procedimiento para convertir un compuesto de la fórmula (I) a un compuesto de la fórmula (I) diferente incluye la reacción de un compuesto de la fórmula (I-DD) con un reactivo formador de tionación para preparar un compuesto de la fórmula (I-EE).

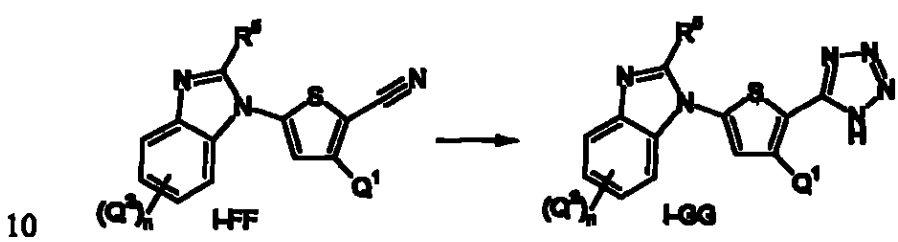


20 en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5 anteriores.

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte opcionalmente calentado a una temperatura de aproximadamente 65 ha por arriba de alrededor de los 100°C. Ejemplos de reactivos de
 25 tionación adecuados incluyen, pero no se limitan a, pentasulfuro de

fósforo, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditla-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro y similares. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a, xileno, dioxano y tolueno.

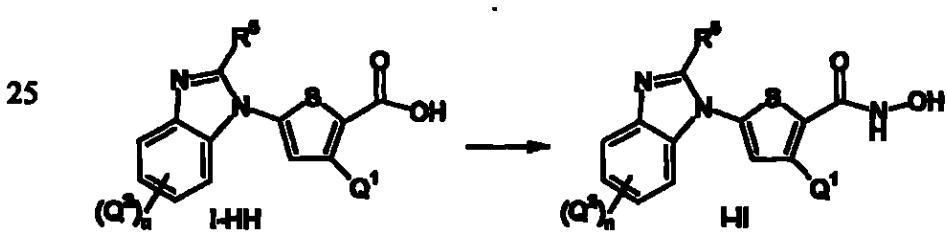
Además, un compuesto de la fórmula (I-FF) puede ser
5 convertido a un compuesto de la fórmula (I-GG) a través de la reacción con una fuente de azida en un solvente inerte.



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5 anteriores.

Ejemplos de fuentes de azida adecuadas incluyen, pero no se limitan a, ácido hidrazoico, azida de sodio con cloruro de amoníaco, azida de sodio con cloruro de aluminio, y azida de sodio con bromuro de zinc(II). A manera de ejemplo algunos solventes preferidos incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidina, tolueno y similares. La reacción puede
15 opcionalmente calentarse a una temperatura de entre
20 aproximadamente 23 a aproximadamente 150°C.

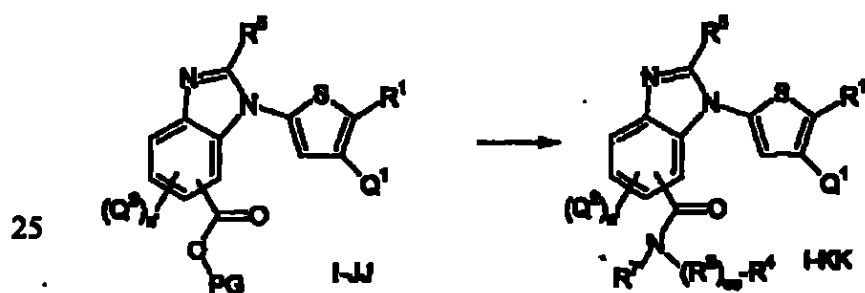
En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (I-HH) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-II) utilizando un protocolo de acoplamiento.



en donde todas las variables son como se definieron en conexión con los Esquemas 1-5.

- 5 La reacción de conversión puede ser llevada a cabo a través de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-HH) con un reactivo de acoplamiento adecuado en un solvente inerte, seguido por la adición de una fuente de hidroxilamina, y opcionalmente una base. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a,
- 10 1,1-carbonidilimidazol, cloruro de oxalilo, dicitclohexilcarbodilimida y cloruro de 1-(N,N-difenilcarbamoil)piridinio. Preferiblemente, la hidroxilamina es clorhidrato de hidroxilamina. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, metóxido de sodio y diisopropiletilamina. La reacción puede ser opcionalmente calentada
- 15 a una temperatura de aproximadamente 0°C a alrededor de 80°C. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, diclorometano y tetrahidrofurano.

- En aún otro ejemplo de una conversión utilizando un protocolo de acoplamiento un compuesto de la fórmula (I-KK) se prepara a
- 20 partir de un compuesto de la fórmula (I-JJ) como sigue.



en donde n' es 0, 1, 2 o 3;

PG es un grupo protector y

todas las variables son como se definieron en conexión con los

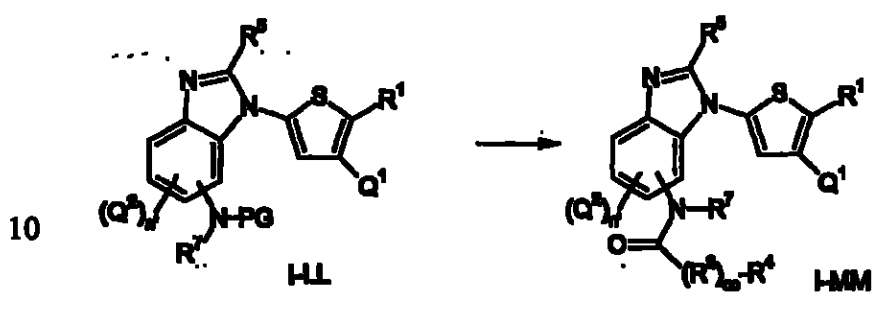
5 Esquemas 1-5 anteriores.

El grupo protector es típicamente un grupo protector de ácido carboxílico el cual cuando se remueve produce el ácido. La división del grupo protector de ácido carboxílico puede lograrse a través de varios diferentes métodos convencionales en la técnica. Ver, 10 Kocienski, P. J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T. W., Wuts, P.G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª. Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

Después de la remoción del grupo protector, el ácido carboxílico resultante se hace reaccionar utilizando un protocolo de 15 acoplamiento para producir el compuesto de la fórmula (I-KK). La reacción puede ser llevada a cabo a través de la reacción del compuesto desprotegido de la fórmula (I-JJ) con un reactivo de acoplamiento adecuado en un solvente inerte, seguido por la adición de una amina primaria o secundaria, y opcionalmente una base. Los 20 reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1,1-carbonidilimidazol, cloruro de oxalilo, diclohexilcarbodiimida, y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La reacción 25 opcionalmente calentarse a una temperatura de entre

aproximadamente 0°C a alrededor de 80°C. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, diclorometano, y tetrahidrofurano.

En aún otro ejemplo de una conversión utilizando un protocolo de acoplamiento un compuesto de la fórmula (I-MM) se preparó a partir de un compuesto de la fórmula (I-LL) como sigue:



en donde n' es 0, 1, 2, o 3;

PG es un grupo protector y

todas las variables son como se definieron en conexión con los

15 Esquemas 1-5 anterior.

El grupo protector es un grupo protector amino el cual cuando se remueve produce la amina. La división del grupo protector amino puede lograrse a través de muchos diferentes métodos convencionales en la técnica. Ver, Kocienski, P. J. Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994; y Greene, T. W., Wuts, P.G. M. Protecting Groups in Organic Synthesis (2ª. Edición), J. Wiley and Sons, 1991.

Después de la remoción del grupo protector, la amina resultante se hizo reaccionar utilizando un protocolo de acoplamiento para producir el compuesto de la fórmula (I-MM). La reacción puede

25

llevarse a cabo a través de la reacción del compuesto desprotegido de la fórmula (I-LL) con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento en un solvente inerte, y opcionalmente una base. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se
5 limitan a, 1,1'-carbonyldiimidazol, cloruro de oxalilo, díciclohexilcarbodiimida y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il), 1,1,3,3-tetrametiluronio. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropilietilamina y similares. La reacción puede opcionalmente calentarse a una temperatura de
10 aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, diclorometano y tetrahidrofurano.

En base a esta descripción y los ejemplos contenidos aquí, alguien con experiencia en la técnica puede fácilmente convertir un
15 compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en otro compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos
20 radiomarcados de la fórmula (I) y compuestos biotefidos de la fórmula (I) y versiones unidas de soporte sólido de los mismos. Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y los compuestos biotefidos de la fórmula (I) pueden ser preparados utilizando técnicas convencionales. Por ejemplos compuestos radiomarcados
25 de la fórmula (I) pueden ser preparados a través de la reacción del

compuesto de la fórmula (I) con gas de tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de la fórmula (I).

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) son
5 titulados.

Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y los compuestos bioteñidos de la fórmula (I) son útiles en ensayos para la identificación de compuestos que inhiben PLK, para la identificación de compuestos para el tratamiento de una condición mediada por
10 PLK, para el tratamiento de neoplasmas susceptibles, para el tratamiento de condiciones caracterizadas por la inadecuada proliferación, para la inhibición de la proliferación de una célula y para la inhibición de mitosis en una célula. Por consiguiente, la presente invención provee un método de ensayo para identificar
15 dichos compuestos, cuyo método comprende el paso de específicamente unir el compuesto radiomarcado de la fórmula (I) o el compuesto bioteñido de la fórmula (I) a la proteína objetivo u homogenatos celulares. Más específicamente, los métodos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión de competencia. Los
20 compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y los compuestos bioteñidos de la fórmula (I) y las versiones de unión de soporte sólido de los mismos, pueden ser empleados en ensayos de acuerdo con los métodos convencionales en la técnica.

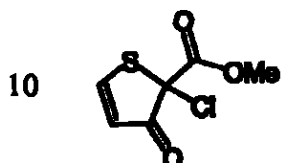
Los siguientes ejemplos pretenden ser para ilustración
25 solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención en

ninguna forma, la invención siendo defendida por las reivindicaciones que siguen.

Los reactivos están comercialmente disponibles o pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos en la literatura. En las siguientes estructuras, "Me" se refiere al grupo -CH₃.

EJEMPLO 1

2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de Metilo



A una solución de 3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (5.00 g, 31.6 mmoles) en 10 ml de cloroformo se agregó 1M de cloruro sulfúrico en diclorometano (5.00 g, 31.6 mmoles) gota a gota durante 2 minutos bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y los volátiles se removieron bajo presión reducida. Los sólidos se recrystalizaron a partir de hexano para dar 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (4.60 g, 76%) como agujas blancas. ¹H NMR(CDCl₃) : δ 8.38 (d, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H); MS_{m/z} 193 (M+1).

15

20

EJEMPLO 2A

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo

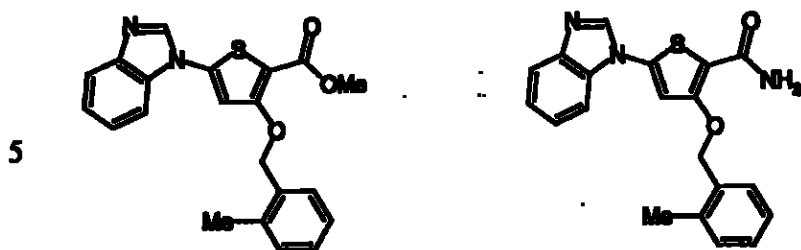


A una solución de 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (0.050 g, 0.26 moles) en 1.0 ml de cloroformo (y en una reacción separada de 1.0 ml de ácido acético) se agregó
5 bencimidazol (0.061 g, 0.52 mmoles) para cada reacción. La reacción de cloroformo se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con 2.0 de cloroformo. La fase orgánica se lavó con 1.0 ml de agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 1.0 ml de agua y las fases se separaron. La fase orgánica
10 se analizó a través de LC-MS y después se concentró bajo presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo se trituró con 2 ml de agua, se filtró y se secó. La reacción de ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas, y se analizó a través de LC-MS. La reacción se diluyó con 5 ml de agua, después se enfrió
15 durante 30 minutos y los sólidos se recolectaron a través de filtración y se secaron a 50°C bajo vacío. Los sólidos de ambas reacciones de cloroformo y ácido acético se analizaron a través de ¹H-nmr. Cuando ambas reacciones estuvieron lo suficientemente puras se combinaron para dar 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.058 g, 41%) como un sólido naranja-café. ¹H NMR(DMSO-d6) : δ 10.87 (br s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.80 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). MS m/z 275 (M+1).

EJEMPLO 2B

25 **5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]-2-tiofencarboxilato**

de metilo y 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

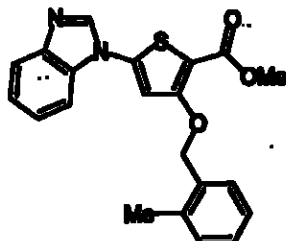


A una mezcla de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencaboxilato de metilo (0.058 g, 0.21 mmoles) en carbonato de potasio (0.032 g, 0.023 mmoles) en 0.050 ml de dimetilformamida se
10 agregó α -bromo-o-xileno (31 μ l, 0.23 mmoles). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con 1.0 ml de agua. La mezcla se extrajo con dos porches de 3 ml de éter y el extracto de éter combinado se concentró a sequedad bajo presión
15 reducida. El residuo se trató con 2M de amoniaco en 3 ml de metanol en un tubo de ensayo Pirex sellado con una tapa de tornillo forrado de Teflón, y la reacción se calentó a 80°C con agitación magnética durante 3 días. La reacción se enfrió y se agregaron 2M de amoniaco fresco en 2 ml de metanol y el tubo de ensayo se reselló y se
20 calentó a 80°C durante 2 días más. La reacción se enfrió y se agregaron 0.5 g de gel de sílice a la mezcla de reacción, seguido por la evaporación de los volátiles bajo presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando acetato de etilo:hexano
25 (25:75) a 100% de acetato de etilo utilizando un cartucho de gel de

sílice RediSep (4.2 g; ISCO). El éster metílico (Rf más alto) fue
 rápidamente separado del producto de carboxamida y las fracciones
 apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida
 para dar 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-
 5 tiofencarboxilato de metilo (0.0092) como un sólido blanco. ¹H
 NMR(DMSO-d6) :δ 8.72 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s,
 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (m, 1 H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (m, 3H), 5.38 (s,
 2H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 379 (M+1); y 5-(1H-
 benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.0136
 10 g) como un sólido color canela. ¹H NMR(DMSO- d6) :δ 8.65 (s, 1H),
 7.80 (d, 1H), 7.68 (s+br s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.28 (m,
 3H), 6.85 (br s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 364 (M+1).

EJEMPLO 3

15 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo



20

A una mezcla 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-
 tiofencarboxilato de metilo (0.500 g, 1.82 mmoles) y carbonato de
 potasio (0.277 g, 2.01 mmoles) en 5.0 ml de dimetilformamida se
 agregó α-bromo-o-xileno (0.27 mL, 2.01 mmoles). La mezcla se agitó
 25 durante 18 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con 20

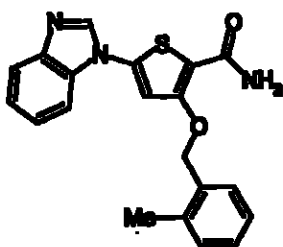
ml de agua y se extrajo con dos porciones de 50 ml de éter. La capa orgánica se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de salmuera saturada y se secó (MgSO₄). La concentración de la fase orgánica bajo presión reducida dio 0.395 g de 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo como un sólido amarillo. 1H NMR(DMSO-d₆) : 8.71 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.24 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 379(M+1).

10.

EJEMPLO 4

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

15



20

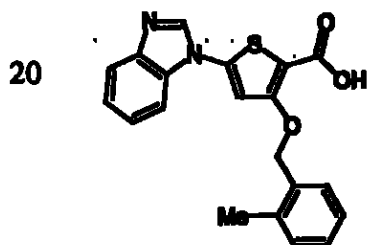
25

Una mezcla de 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.114 g, 0.302 mmoles) y 5 ml de 2M de amoníaco metanólico se calentaron a 80°C durante 48 horas en un tubo de ensayo Pyrex ajustado con una tapa de tornillo recubierta con Teflón. La reacción se enfrió y se cargó con 2 ml de 2M de amoníaco metanólico fresco y se calentó a 80°C durante 72 horas. La reacción se volvió a enfriar y se recargó con 2 ml de 2M de amoníaco metanólico y se calentó a 80° durante 48 horas. La mezcla de

reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo sólido se disolvió en metanol:acetato de etilo (1:1). Se agregaron 0.5 de gel de sílice a la solución y los volátiles se removieron bajo presión reducida. El material pre-adsorbido se empacó dentro de un cartucho de carga sólido y se eluyó con un cartucho de gel RediSep (4.2 g; ISCO) utilizando acetato de etilo; se recolectaron 18 ml de fracciones. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad para dar un residuo sólido. Los sólidos se trituraron con metanol:éter (1:2) y se recolectaron a través de filtración, se enjuagaron con 2 ml de éter y se secaron para dar 0.021 g de 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida como un sólido amarillo claro. ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 et 6.85 (2xbr s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 364 (M+1).

EJEMPLO 5

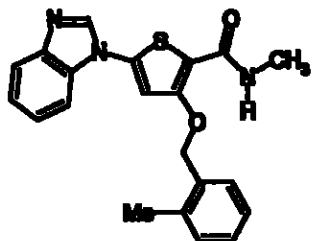
Acido 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico



A una solución de 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2- tiofencarboxilato de metilo (0.393 g, 1.04 mmoles) en 4.0 ml de dioxano se agregaron 4.0 ml de 1M de hidróxido de litio acuoso. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a un pH de 1-2 con 4 ml de 1M de ácido clorhídrico y los sólidos se recolectaron a través de filtración y se secaron para dar 0.334 g de Acido 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2- tiofencarboxílico como un sólido amarillo. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.8 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (2xd, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 365 ($M+1$).

EJEMPLO 6

5-(1H-Benzimidazol-1-il)-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2- tlofencarboxamida

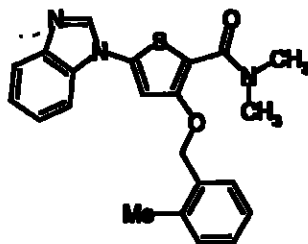


Mezcla de ácido 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2- tlofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano se agregó 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.027 ml, 0.20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1

hora a temperatura ambiente. Se agregaron 8M de metilamina en etanol (52 μ l, 0.42 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de diisopropiletilamina (49 μ l, 0.28 mmoles). La reacción se completó después de 2 horas. Después de agitar durante 66 horas, la reacción se dividió entre 3 ml de diclorometano y 1 ml de agua. La mezcla bifásica se separó y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter. Los sólidos se recolectaron a través de filtración y se secaron para dar 0.037 g de 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 2.81 (d, 3H), 2.39 (s, 3H). MS m/z 378 ($M+1$).

EJEMPLO 7

5-(1H-Benzimidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

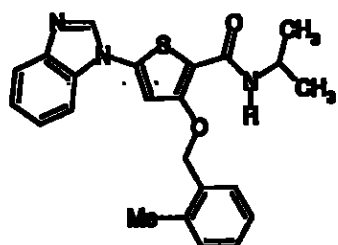


En una forma similar como se describe para el Ejemplo 6, ácido 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano, 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.0027 ml, 0.20 mmoles), 2 ml,

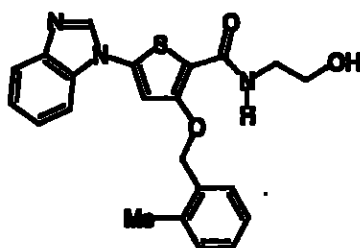
de dimetilamina en tetrahidrofurano (210 μ l, 0.42 mmoles) y diisopropiletilamina (49 μ l, 0.28 mmoles) dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.032 g, 60%) como un sólido color canela. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.79 (2xd, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.34 (s, 3H). MS m/z 392 (M+1).

EJEMPLO 8

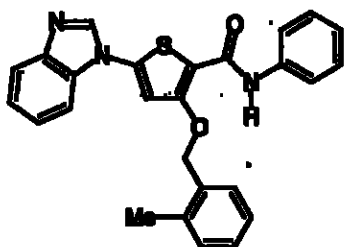
5-(1H-Bencimidazol-1-il)-N-isopropil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida



En una forma similar como se describe para el Ejemplo 6, ácido 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano, 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.0027 ml, 0.20 mmoles), isopropilamina (36 μ l, 0.42 mmoles) y diisopropiletilamina (49 μ l, 0.28 mmoles) dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-N-isopropil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.033 g, 59%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 1H), 7.81 (2xd, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.06 (d, 6H). MS m/z 406 (M+1).

EJEMPLO 9**5-(1H-Benzimidazol-1-il)-N-(2-hidroxietil)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida**

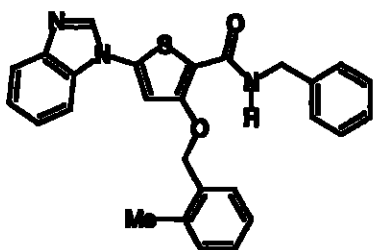
En una forma similar como se describe para el Ejemplo 6, ácido 5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano, 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.0027 ml, 0.20 mmoles), etanolamina (25 µl, 0.42 mmoles) y diisopropilietilamina (49 µl, 0.28 mmoles) dio 5-(1H-benzimidazol-1-il)-N-(2-hidroxietil)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.036 g, 64%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H), 7.80 (2xd, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m; 3H), 5.45 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). MS m/z 408 (M+1).

EJEMPLO 10**5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-N-fenil-2-tiofencarboxamida**

En una forma similar como se describe para el Ejemplo 6, ácido 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano, 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.0027 ml, 0.20 mmoles), anilina (38 µl, 0.42 mmoles) y diisopropiletilamina (49 µl, 0.28 mmoles) dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-N-fenil-2-tiofencarboxamida (0.044 g, 73%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). MS m/z 440 (M+1).

EJEMPLO 11

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-N-bencil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida



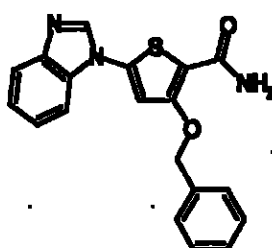
En una forma similar como se describe para el Ejemplo 6, ácido 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.050 g, 0.014 mmoles) en 2 ml de diclorometano, 1-cloro-2,N,N-trimetilpropenilamina (0.0027 ml, 0.20 mmoles), bencilamina (49 µl,

0.42 mmoles) y diisopropiletilamina (49 μ l, 0.28 mmoles) dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-N-bencil-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida 0.038 g, 61%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.27 (m, 8H), 5.43 (s, 2H), 4.49 (d, 2H), 2.29 (s, 3H). MS m/z 454 (M+1).

EJEMPLO 12

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-benciloxi-2-tiofencarboxamida

10



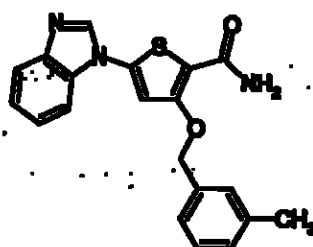
En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.109 g, 0.299 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-benciloxi-2-tiofencarboxamida (0.031 g, 30%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.70 et 7.01 (2xbr s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (m, 5H), 5.42 (s, 2H). MS m/z 350 (M+1).

20

EJEMPLO 13

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

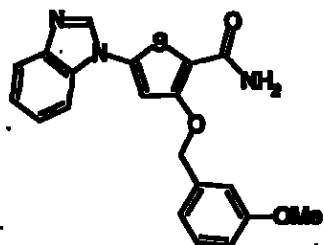
25



En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-
5 (1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de
metilo (0.114 g, 0.301 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico
dieron 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2-
tiofencarboxamida (0.019 g, 17%) como un sólido blanco. ¹H NMR
(DMSO-d₆): δ 8.63 (s, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.70 at 7.00 (2xbr s, 2H),
10 7.63 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).
MS m/z 364 (M+1).

EJEMPLO 14

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2- 15 tiofencarboxamida



20 En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-
(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de
metilo (0.118 g, 0.299 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico
dieron 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(3-metilbencil)oxi]-2-
tiofencarboxamida (0.034 g, 30%) como un sólido blanco. ¹H NMR

25

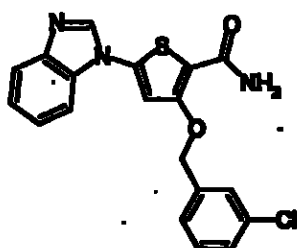
(DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.66 et 7.05 (2xbr s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). MS m/z 380 (M+1).

5

EJEMPLO 15

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

10



15

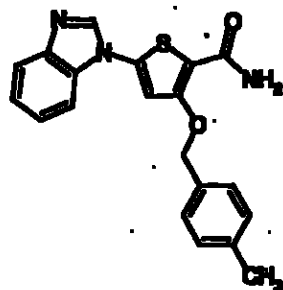
En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(3-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.120 g, 0.301 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico dieron 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(3-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.031 g, 27%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.54 et 7.09 (2xbr s, 2H), 7.42 (m, 3H), 5.41 (s, 2H). MS m/z 384 (M+1).

20

EJEMPLO 16

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(4-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

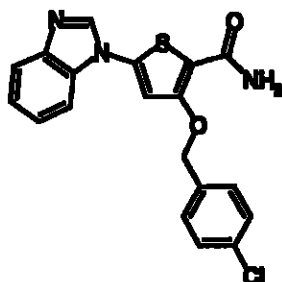
25



En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(4-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.114 g, 0.301 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico dieron 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(4-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.0069 g, 6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.63 (s, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.69 st 6.98 (2xbr s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.24 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). MS m/z 364 (M+1).

EJEMPLO 17

5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(4-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxamida



En una forma similar como se describe para el Ejemplo 4, 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(4-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.120 g, 0.301 mmoles) y 5 ml de 2M de amoniaco metanólico dieron 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(4-clorobencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

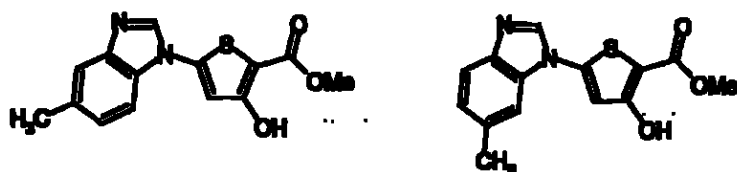
(0.015 g, 13%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.62 (s, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.70 et 7.03 (2xbr s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (AB q, 4H), 7.40 (m, 2H), 5.41 (s, 2H). MS m/z 384 (M+1).

5

EJEMPLO 18A

3-Hidroxi-5-(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)-2-tiofenicarboxilato de metilo y 3-hidroxi-5-(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)-2-tiofenicarboxilato de metilo

10



15

En una forma similar como se describe para el Ejemplo 2A, 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofenicarboxilato de metilo (0.050 g, 0.26 mmoles) y 5-metil-1H-benzimidazol (0.069 g, 0.52 mmoles) en 1.0 ml de cloroformo y en una reacción separada de 1.0 de ácido acético, dieron una mezcla de isómero 1:1 de 3-hidroxi-5-(metil-1H-benzimidazol-1-il)-2-tiofenicarboxilato de metilo y 3-hidroxi-5-(6-1H-benzimidazol-1-il)-2-tiofenicarboxilato de metilo (0.063 g, 42%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.84 (br s, 2H), 8.63, 8.59 (2xs, 2H), 7.65 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.79, 3.78 (2xs, 6H), 2.47, 2.44 (2xs, 6H). MS m/z 289 (M+1).

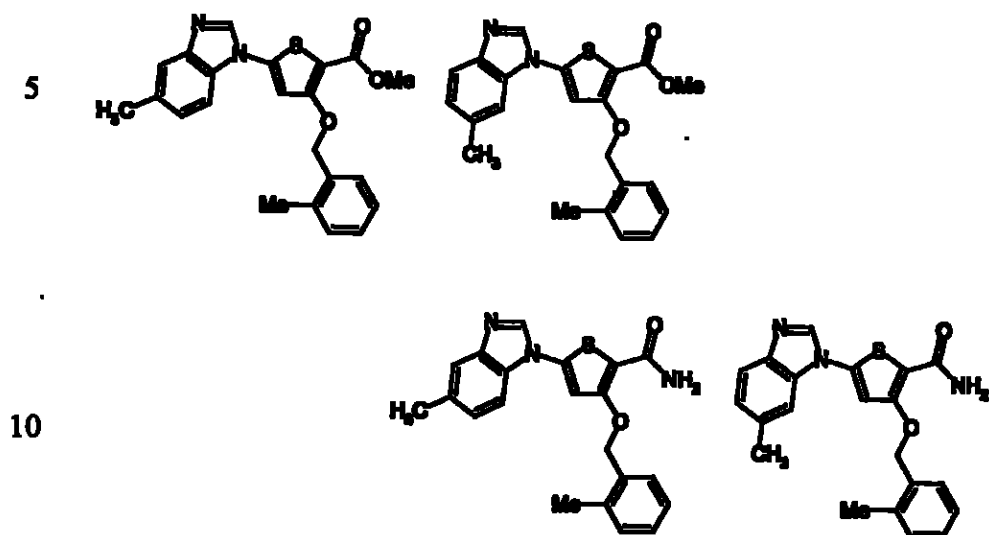
20

EJEMPLO 18B

5-Hidroxi-5-(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]-2-tiofenicarboxilato de metilo / 5-(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]-2-tiofenicarboxilato de metilo y 5-(5-metil-1H-

25

bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida/ 5-
(6-metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-
tiofencarboxamida



En una forma similar como se describe para el Ejemplo 2B, una mezcla del isómero de 3-hidroxi-5-(5-metil-1H-bencimidazol-1-il)-2-tiofencarboxilato de metilo y 3-hidroxi-5-(6-metil-1H-bencimidazol-1-il)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.055 g, 0.19 mmoles), carbonato de potasio (0.029 g, 0.21 mmoles), α -bromo-o-xileno (28 μ l, 0.21 mmoles) y 0.50 ml de dimetilformamida, seguido por 3 ml de 2M de amoníaco metanólico, dieron una mezcla del isómero 1:1 de 5-(5-metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofenicarboxilato de metilo / 5-(6-metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.17 g, 23%) como un sólido color ámbar. ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.26 (m, 8H), 5.37 (s, 4H), 4.09 (q, 2H), 3.77, 3.76 (2xs, 6H), 3.16 (d, 4H), 2.45,

25

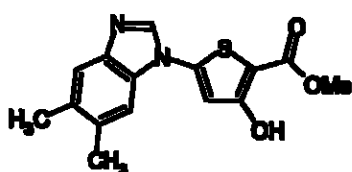
2.39 (2xs, 6H). MS m/z 393 (M+1); y una mezcla de 1:1 del isómero 5-(5-metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofen-carboxamida y 5-(6-metil-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.057 g, 79%) como un sólido color canela.

¹H NMR(DMSO-d₆) :δ 8.59, 8.55 (2xs, 2H), 7.67 (m, 4H), 8.64 (s, 2H), 8.59, 8.53 (2xs, 2H), 7.50 Et 6.87 (2 br s, 4H), 7.28 (m, 8H), 5.42 (s, 4H), 3.32, 3.31 (2xs, 6H), 2.45, 2.39 (2xs, 6H). MS m/z 365 (M+1).

10

EJEMPLO 19A**3-hidroxi-5-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-1-il)-2-tiofencarboxilato de metilo**

15



20

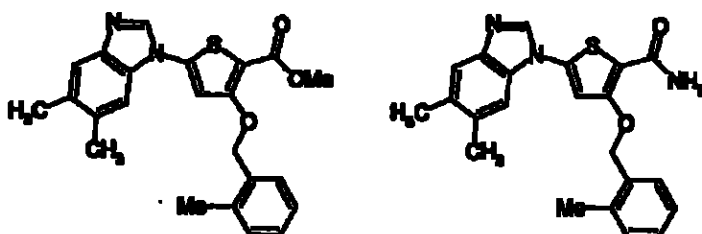
En una forma similar como se describió para el Ejemplo 2A, 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (0.050 g, 0.26 mmoles) y 5,6-dimetil-1H-bencimidazol (0.076 g, 0.52 mmoles) en 1.0 de cloroformo y en una reacción separada de 1.0 de ácido acético, dieron 3-hidroxi-5-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-1-il)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.079 g, 50%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS m/z 303 (M+1).

25

EJEMPLO 19B

5-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida

5

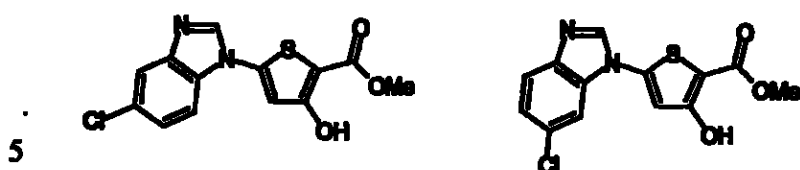


En una forma similar como se describió en el Ejemplo 2B, 3-hidroxí-5-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.074 g, 0.24 mmoles), carbonato de potasio (0.037 g, 0.27 mmoles), α -bromo-o-xileno (36 μ l, 0.27 mmoles), y dimetilformamida (0.50 ml), seguido por 3 ml de 2M de amoníaco metanólico, dieron 5-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.34 (s, 3H). MSm/z 407 (M+1); y 5-(5, 6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.0066 g, 7%) como un sólido blanquecino. ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.50 (s, 1H), 7.68, 6.85 (2xbr s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS m/z 392(M+1).

EJEMPLO 20A

25 **5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxí-2-tiofencarboxilato de**

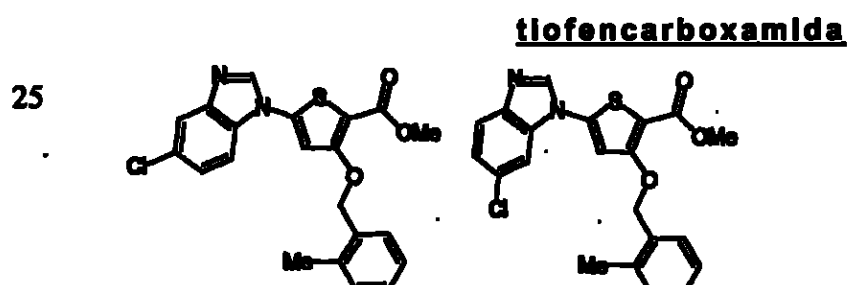
metilo y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo



En una forma similar como se describió para el Ejemplo 2A, 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (0.050 g, 0.26 mmoles) y 5-cloro-1H-benzimidazol (0.079 g, 0.52 mmoles) en 1.0 de cloroformo y en una reacción separada de 1.0 de ácido acético, dieron una mezcla de isómero 1:1 de 5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.103 g, 64%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.91, 10.89 (2xbr s, 2H), 8.76, 8.71 (2xs, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.17, 7.15 (2xs, 2H), 3.79 (2xs, 6H). MS m/z 309 (M+1).

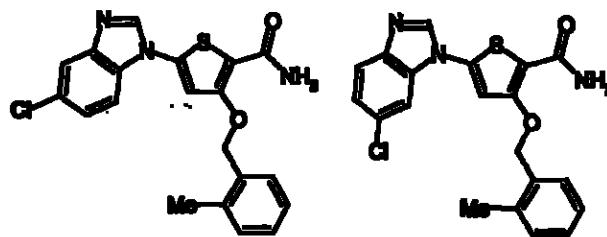
EJEMPLO 20B

20 **5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo / 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida / 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida**



204

5



En una forma similar como se describió en el Ejemplo 2B, una
mezcla de isómero 1:1 3-hidroxi-5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-
10 hidrox-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-
il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.095 g, 0.31 mmoles),
carbonato de potasio (0.047 g, 0.34 mmoles), α -bromo-o-xileno (46
 μ l, 0.34 mmoles), y 0.50 ml de dimetilformamida, seguido un
desarrollo, dieron una mezcla sólida. El tratamiento de los sólidos
15 residuales con 3 ml de 2M de amoniaco metanólico a temperatura
elevada seguido por cromatografía, dio una mezcla de 5-(5-cloro-1H-
benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi-2-tiofenicarboxilato de metilo
y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi-2-
tiofencarboxilato de metilo (0.16 g, 6%) como un sólido amarillo
20 pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.79 (s,1H), 7.90 (d,1H), 7.86 (d, 1H),
7.78 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.26 (m,3H), 5.37 (s, 2H), 3.77 (s,3H),
2.38 (s,3H). MS m/z 413 (M+1) ; y una mezcla de 5-(5-cloro-1H-
benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi-2-tiofenicarboxamida / 5-(6-
cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-

25

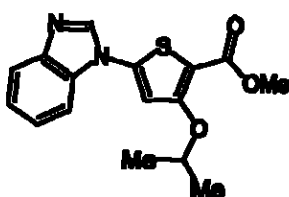
tiofencarboxamida (0.021 g, 8.5%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR(DMSO- d_6) : δ 8.72, 8.67 (2 x s, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.72 Et 6.88 (2 x br s, 4H), 7.70 (s, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.28 (m, 6H), 5.43, 5.42 (2 x s, 4H), 2.39 (2 xs, 6H). MSm/z 398 (M+1).

5

EJEMPLO 21

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-isopropoxi-2-tiofencarboxilato de metilo

10



A una mezcla de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.150 g, 0.55 mmoles) y carbonato de potasio (0.083, 0.60 mmoles) en 5.0 ml de dimetilformamida se agregó 2-yodopropano (60 μl , 0.60 mmoles). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas y después se agregaron 164 μl adicionales de 2-yodopropano a la reacción. La mezcla se calentó a 80°C durante 64 horas y después se diluyó con 2.0 ml de agua y se extrajo con dos porciones de 5.0 de éter. La capa orgánica se lavó con 2.0 ml de salmuera saturada y se secó (MgSO_4). La capa orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo el cual se disolvió en EtOAc y se re-adsorbió en 1.5 de gel de sílice. La elución del material adsorbido de sílice en una columna RediSep (4.2 g,

25

206

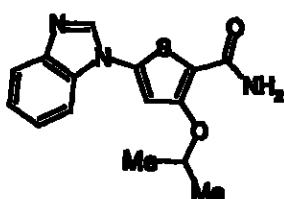
ISCO) utilizando una elución gradiente EtOAc:hexanos (25:75) a EtOAc (100) dio 0.082 g de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-isopropoxi-2-tiofencarboxilato de metilo como un sólido amarillo. MS m/z 317 (M+1).

5

EJEMPLO 22

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-isopropoxi-2-tiofencarboxamida

10



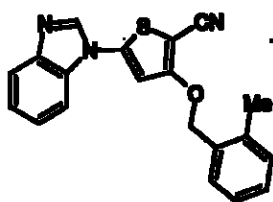
En una forma similar como se describió para el Ejemplo 4, 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-isopropoxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.80 g, 0.25 mmoles) y 3.0 ml de 7M de amoniaco metanólico dio 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-isopropoxi-2-tiofencarboxamida (0.045 g, 60%) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.64 (s, 1H), 7.78 (2xd, 2H), 7.68 et 6.93 (2xbr s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (2xt, 2H), 4.80 (m, 1H); 1.36 (d, 6H). MS m/z 302 (M+1).

20

EJEMPLO 23

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carbonitrilo

25

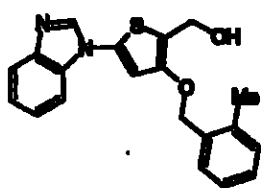


Se disolvió 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxamida (0.0285 g, 0.0784 mmoles) en 2 ml de piridina y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota con una jeringa anhídrido trifluoroacético (0.017 ml, 0.120 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregaron 2 ml de diclorometano a través de 5 gotas de anhídrido trifluoroacético para disolver los componentes insolubles de la mezcla. Después de 14 horas, la reacción se vació en diclorometano y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea proveyó 0.0075 (28%) de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carbonitrilo como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.83 (s+m, 3H), 7.49-7.25 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (m/z) 346 (m+1).

20

EJEMPLO 24**5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carbonitrilo**

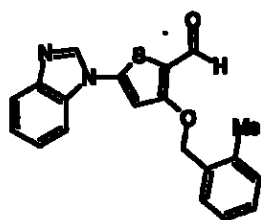
25



Se disolvió 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxilato de metilo (0.276 g, 0.729 mmoles) en 7 ml de diclorometano y se enfrió a -78°C. Se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1.5 M en tolueno, 2.0 ml, 3.0 mmoles) a través de una jeringa. Después de 1 hora, se agregó gota a gota una cantidad adicional de hidruro de diisobutilaluminio (1.5 M en tolueno, 1.0 ml, 1.5 mmoles) a través de una jeringa. La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos adicionales. Se agregaron gota a gota 1- 2 ml de metanol a través de una pipeta, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se agregó cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso diluido (5 por ciento de HCl p/v) mediante una pipeta. Los orgánicos se lavaron con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. La purificación a través de cromatografía provista dio 0.175 g (68%) de {5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}carbonitrilo como un sólido color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.19 (m, 6H), 5.42 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). MS (m/z) 351 (m+1).

EJEMPLO 25

5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carbaldehído

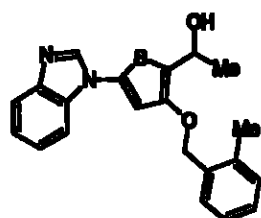


Se disolvió 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}metanol (0.0535 g, 0.153 mmoles) en 5 ml de diclorometano. Se
 5 agregó dióxido de manganeso (0.133 g, 1.53 mmoles) en una sola porción. La mezcla se dejó en agitación durante 1 hora y después se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó bien con diclorometano. El solvente se removió al vacío, y el sólido se secó bajo condiciones de vacío para dar 0.0508 g (95%) de 5-(1H-
 10 benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carbaldehído como un sólido color canela. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.77-7.35 (m, 3H), 7.31-7.22 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

15

EJEMPLO 26

(+/-)-1-{5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-
etanol



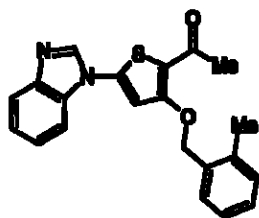
20

Se agregó bromuro de metil magnesio (0.35 ml, 3.0 M de éter dietílico, 1.05 mmoles) a 3 ml de éter dietílico con agitación. La solución se enfrió a 0°C, y se agregó 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-
 25 metilbencil)oxi]-tiofen-2-carbaldehído (0.0943 g, 0.271 mmoles) en 3

ml de diclorometano gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 30 minutos y se extinguió a través de la adición de 5 ml de agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agregó suficiente solución de HCl al 5% para disolver las sales de magnesio. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar 0.0965 g (98%) de (+/-)-1-{5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-etanol como un sólido café. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.22 (m, 7H), 5.61 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.39, 1.36 (2xs, 3H).

EJEMPLO 27

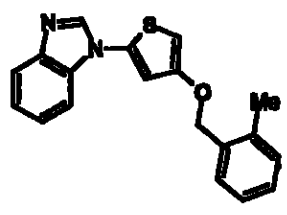
1-{5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-etanona



Utilizando un procedimiento como el descrito en el Ejemplo 25 se proporcionó 1-{5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-etanona. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55-7.24 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

EJEMPL 28

1-{4-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-1H-bencimidazol

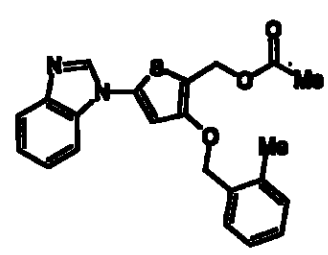


5

Se disolvió ácido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-2-tiofencarboxílico (0.105g, 0.288 mmoles en 4 ml de ácido acético en un frasco adaptado con un condensador de reflujo. El frasco se colocó en un baño de aceite fijado a 80°C. Después de 10 65 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació en acetato de etilo. La solución se lavó con tres porciones de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y es concentró al vacío. El producto crudo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice con 1:1 acetato de etilo/hexanos. 15 El filtrado se concentró al vacío para dar 0.0850 (92%) de 1-{4-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-1H-bencimidazol como un aceite anaranjado oscuro, el cual después se solidificó en reposo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.20 (m, 7H), 6.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 20 2.36 (s, 3H).

EJEMPLO 29

Acetato de {5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-tien-2-il} metilo

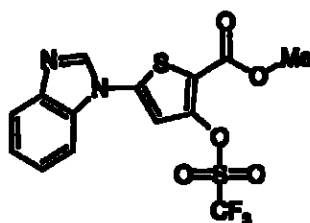


25

Se disolvió {5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-metanol (0.0278 g, 0.0793 mmoles) se disolvió en 4 ml de diclorometano con agitación. Se agregó en una sola porción 4-dimetilamino-piridina (0.0194 g, 0.159 mmoles). Se agregó a través de una jeringa anhídrido acético (0.075 ml, 0.795 mmoles) mediante una jeringa. Después de dos horas, la reacción se vació en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl al 5%, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, lavando con 1:1 de acetato de etilo/hexanos. El filtrado se concentró al vacío para dar 0.0276 g (898%) de Acetato de {5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}-tien-2-il} de metilo como un aceite oscuro, el cual más tarde se solidificó en reposo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46-7.19 (m, 6H), 5.23 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

EJEMPLO 30

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo

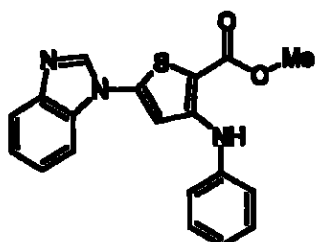


Se disolvió 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (0.275 g, 1.00 mmoles) en 7 ml de diclorometano con agitación. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.230 ml, 1.32 mmoles) a través de una jeringa. Se agregó N-Feniltrifluorometan-sulfonamida (0.429 g, 1.20 mmoles) en una sola porción. Después de 18 horas, la reacción se vació en diclorometano y salmuera. Las capas se separaron, y la acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía dio 0.406 g (100%) de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

15

EJEMPLO 31

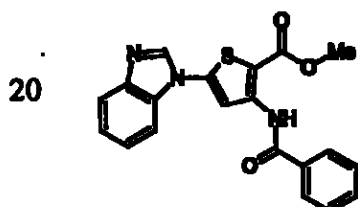
20 3-Anilino-5-(1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



25

Se combinaron 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[[trifluorometil]-sulfonil]oxi}-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.200 g, 0.492 mmoles), carbonato de cesio (0.224 g, 0.0490 mmoles), y tris(dibenciliden-
 5 acetona)dipaladio(0) (0.0225 g, 0.0250 mmoles) en un matraz equipado con un condensador de reflujo. Se agregaron 5 ml de tolueno seguido por anilina (0.0540 ml, 0.593 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adsorbió en gel de
 10 sílice. La purificación mediante cromatografía di 0.138 g (80%) de 3-anilino-5-(1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 6H), 7.08 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

15

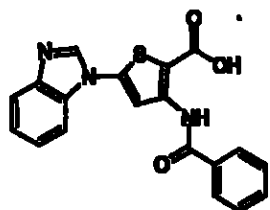
EJEMPLO 32**5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(benzollamino)tiofen-2-carboxilato de metilo**

Se combinaron 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[[trifluorometil]-sulfonil]oxi}-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.350 g, 0.861 mmoles), carbonato de cesio (0.393 g, 1.21 mmoles), *rac*-2,2'-
 25 bis(difenifosfino)-1,1'-binaftilo (0.0536 g, 0.0860 mmoles), y

tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (0.0394 g, 0.0430 mmoles) en un matraz equipado con un condensador de reflujo. Se agregaron 12 ml de tolueno seguido por benzamida (0.125 g, 1.03 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se mantuvo a esa temperatura durante 40 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se adsorbió en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea dio 0.282 g (87%) de 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benzoilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.50-7.38 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). MS (m/z) 378 (m+1).

EJEMPLO 33

Acido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benzoilamino)tiofen-2-carboxílico

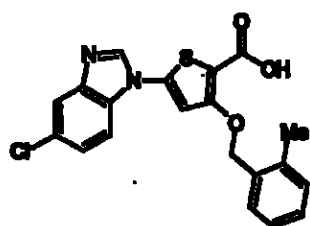


Se disolvió 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benzoilamino)tiofen-2-carboxilato de metilo (0.275 g, 0.729 mmoles) en 15 ml de dioxano con agitación. Se agregaron 15 ml de 1M de solución de LiOH, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 15 ml de 2M de HCl lentamente a través de una pipeta, dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se filtró y

el sólido se lavó con éter dietílico. El sólido se recolectó y se secó bajo alto vacío para dar 0.0963 (36%) de Acido 5-(1H-bencimidazol-1-Il)-3-(benzoiilamino)tiofen-2-carboxílico como un sólido color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.50-7.36 (m, 2H).

EJEMPLO 34

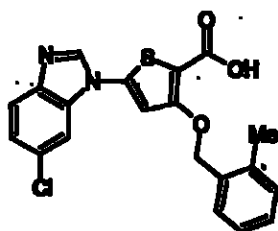
Acido 5-(5-cloro-1H-bencimidazol-1-Il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5-cloro-1H-bencimidazol-1-Il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.323 g, 0.782 mmoles) proporcionó 0.253 g (81%) de ácido 5-(5-cloro-1H-bencimidazol-1-Il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 2), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

EJEMPLO 35

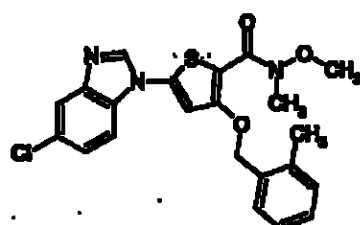
Acido 5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-1-Il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-

tiofen-2-carboxílico

5

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.176 g, 0.426 mmoles) proveyó 0.150 g (88%) de ácido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-etilbencil)oxi]tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

15

EJEMPLO 36**5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi] tiofen-2-carboxamida**

20

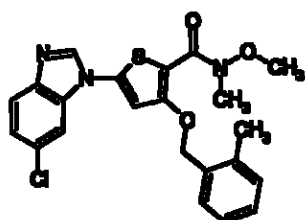
Se disolvió ácido 5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil) oxi]tiofen-2-carboxílico (0.100 g, 0.251 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.0490 g, 0.502 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0.0062 g, 0.051 mmoles) se disolvieron en 5

25

mL de diclorometano. Se agregó trietilamina (0.077 ml, 0.550 mmoles) a través de una jeringa, seguido por la adición de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.0870 g, 0.454 mmoles) en sola porción. La reacción se agitó durante 65 horas y se vació en acetato de tilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La filtración, la concentración al vacío y la purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 0.0772 g (70%) de 5-(5-Cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxi] tiofen-2-carboxamida como un aceite el cual se solidificó en reposo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

EJEMPLO 37

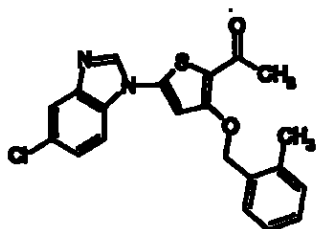
5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-metilbencil)oxil] tofen-2-carboxamida



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 36 con ácido 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tlofen-2-carboxílico (0.0430 g, 0.108 mmoles) dio 0.0423 g (89%) de 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-etilbencil)-oxi]tlofen-2-carboxamida como un aceite el cual se solidificó en reposo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

EJEMPLO 38

1-{5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tlen-2-il}etanona

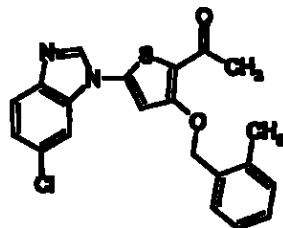


Se disolvió 5-(5-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-metilbencil)-oxi]tlofen-2-carboxamida (0.0750 g, 0.170 mmoles) en 5 mL de tetrahidrofurano y se enfrió a -78°C. Se agregó bromuro de metil magnesio (0.170 mL, 3.0 M en éter dietílico, 0.510 mmoles) gota a gota mediante una jeringa. Después de 5 minutos, la reacción

se calentó a 0°C, en donde se mantuvo durante 30 minutos adicionales. La reacción se extinguió a través de la adición gota a gota de 2 mL de 5% de HCl. La mezcla se vació en acetato de etilo y salmuera, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La filtración, concentración al vacío y la purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea proveyeron 0.0658 g (98%) de 1-{5-(5-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}etanona como un sólido amarillo brillante. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (m, 1H); 7.49 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

EJEMPLO 39

1-{5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}etanona



Un procedimiento análogo a aquel del procedimiento descrito en el Ejemplo 38 con 5-(6-Cloro-1H-bencimidazol-1-il)-N-metoxi-N-metil-3-[(2-metilbencil)-oxi]tiofen-2-carboxamida (0.0400 g, 0.0905 mmoles) proveyó 0.0320 g (89%) de 1-{5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-2-il}etanona como un sólido amarillo. ¹H

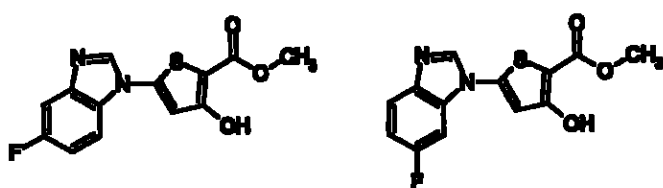
NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

5

EJEMPLO 40

5-(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo

10

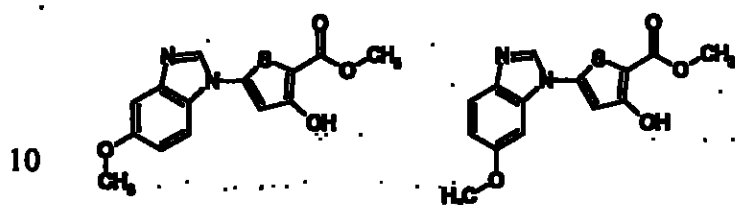


Se disolvió 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (0.250 g, 1.30 mmoles) se disolvió en 15 ml de cloroformo con
 15 agitación. Se agregó 5-fluorobenzimidazol (0.389 g, 2.86 mmoles), y la mezcla se dejó en agitación durante 65 horas. La reacción se vació en NaCl medio saturado y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se
 20 filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 0.267 g (70%) de una mezcla isomérica de 1:1 5-(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo como un sólido color
 25 canela. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90, 10.87 (2xs, 1H), 8.75,

8.68 (2xs, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

EJEMPLO 41

5 3-hidroxi-5-(5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo y 3-hidroxi-5-(6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



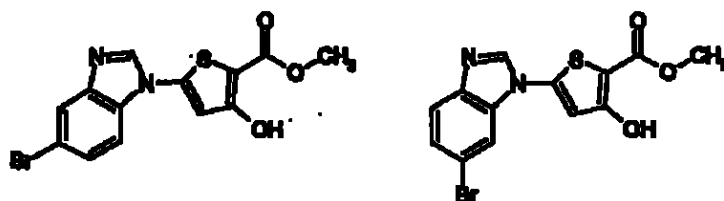
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 40 con 5-metoxibencimidazol (0.424 g, 2.86 mmoles) proveyó 0.260 g (66%) de una mezcla regioisomérica de 1: 1 5-(5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de etilo como un sólido color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.63, 8.52 (2xs, 1H), 7.70, 7.67 (2xd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33, 7.23 (2xd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14, 7.11 (2xs, 1H), 7.03, 6.97 (2xdd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.84, 3.82, 3.79, 3.78 (4 x s, 12H).

20

EJEMPLO 42

5-(5-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo

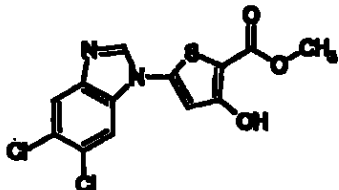
25



5 Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 40 con 5-bromobencimidazol (2.20 g, 11.2 mmoles) proveyó 1.03 g (53%) de una mezcla regioisómerica de 1:1 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo como un
10 sólido color canela. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.74, 8.70 (2xs, 1H), 8.02, 7.93 (2xd, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.17, 7.15 (2xs, 1H), 3.79 (s, 3H).

EJEMPLO 43

15 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo



20

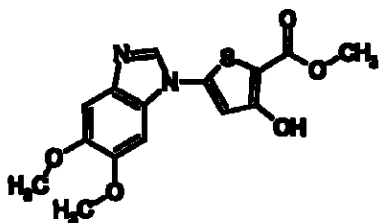
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 40 con 5,6-diclorobencimidazol (2.15 g, 11.5 mmoles) proveyó 0.359 g (18%) de 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido color canela. ^1H NMR (300
25 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s,

1H), 7.18 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

EJEMPLO 44

5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo

5



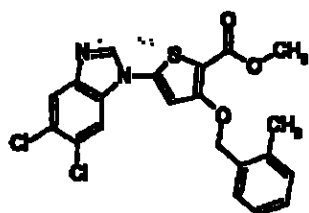
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 40
 10 con 5,6-dimetoxibenzimidazol (2.00 g, 11.22 mmoles) proveyó 0.632 g (34%) de 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido color canela. ¹H NM R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s,1H), 8.46 (s,1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s,1H), 7.13 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

15

EJEMPLO 45

5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]tiofen-2-carboxilato de metilo

20

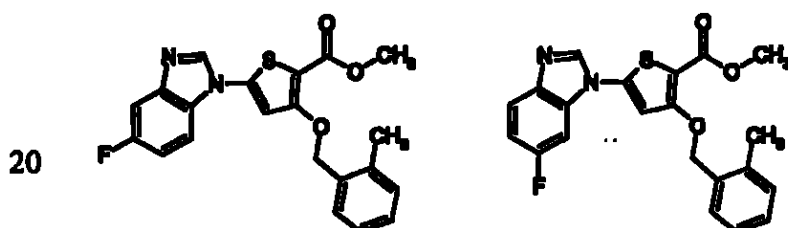


Se disolvió 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.0900 g, 0.262 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida con agitación. Se agregó carbonato de potasio
 25 sólido (0.0430 g, 0.311 mmoles) en una sola porción. Se agregó a

través de una jeringa bromuro de 2-Metilbencilo (0.042 ml, 0.31 mmoles). La reacción se agitó durante 65 horas y se vació en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 . La solución se filtró, se concentró al vacío, y se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 0.107 g (91%) de 5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

EJEMPLO 46

15 5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo

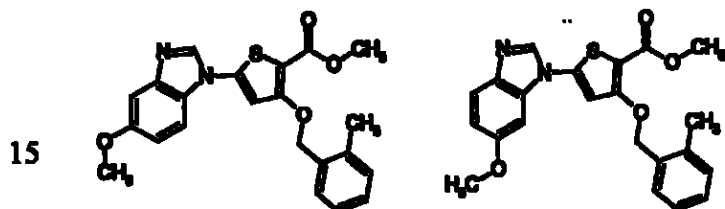


Un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 45 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo

(0.262 g, 0.896 mmoles) proveyó 0.291 g (82%) de una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi] tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo
 5 como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78, 8.71 (2xs, 1H), 7.95-7.50 (m, 5H); 7.35-7.22 (m, 3H), 5.39, 5.37 (2xs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

EJEMPLO 47

10 5-(5-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi]tiofen-2-
carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-
metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo



Un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 45 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo
 20 (0.255 g, 0.838 mmoles) dio 0.249 g (73%) de una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi] tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo
 25 como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67,

227

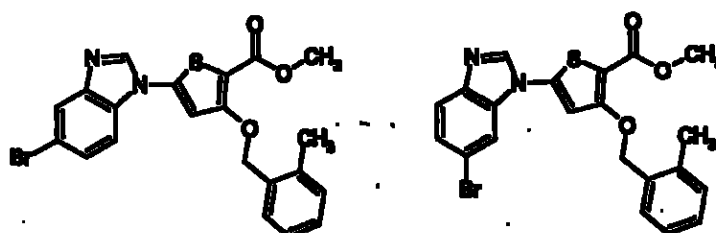
8.55 (2xs, 1H), 7.95, 7.76-7.67, 7.56-7.53 (m, 3H), 7.34, 7.30-7.21, 7.07-6.97 (m, 5H), 5.38, 5.37 (2xs, 2H), 3.84, 3.83, 3.77, 3.76 (4x s, 12H), 2.39 (s, 3H).

5

EJEMPLO 48

5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo

10

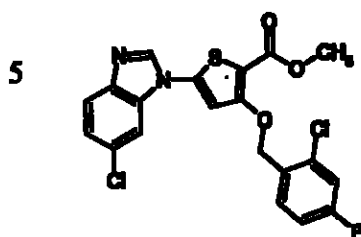


Un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 45 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.750 g, 2.12 mmoles) dio 0.681 g (70%) de una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77, 8.71 (2xs, 1H), 8.04, 7.95 (2xd, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83-7.75, 7.60-7.52, 7.27-7.11 (m, 7H), 5.38, 5.37 (2xs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.40, 2.39 (s, 3H).

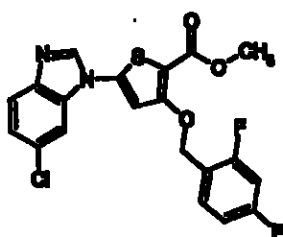
15

20

25

EJEMPLO 49**5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-
tiofen-2-carboxilato de metilo**

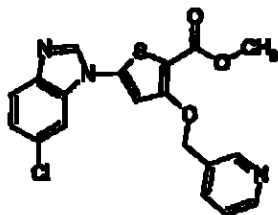
Un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 45
 10 con 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de
 metilo (0.100 g, 0.324 mmoles) y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-
 [(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo como un
 sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.89
 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.84-7.78 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J =
 15 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.7,
 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

EJEMPLO 50**5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]tiofen-
20 2-carboxilato de metilo**

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.324 mmoles) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (0.054 ml, 0.39 mmoles) proveyó 0.122 g (87%) de 5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

EJEMPLO 51

5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-2-carboxilato de metilo

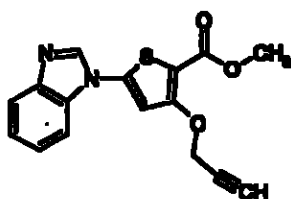


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.324 mmoles), bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (0.0980 g, 0.387 mmoles) y carbonato de potasio (0.107 g, 0.774 mmoles) produjeron 0.0393 g (30%) de 5-(6-

cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)tlofen-2-carboxilato de metilo como un sólido color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.58 (dd, J= 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, J - 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, J= 8.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

EJEMPLO 52

5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(prop-2-iniloxi)tlofen-2-carboxilato de metilo

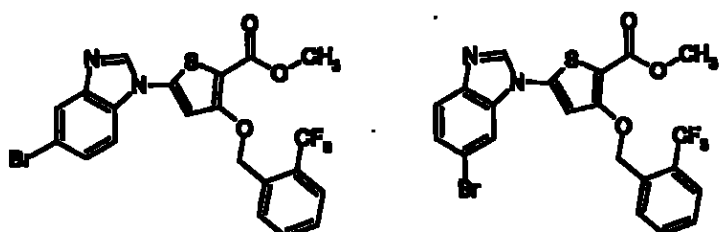


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tlofencarboxilato de metilo (0.250 g, 0.911 mmoles) y bromuro de propargilo (0.12 ml, 80% en tolueno, 1.08 mmoles) dio 0.211 g (74%) de 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(prop-2-iniloxi)tlofen-2-carboxilato de metilo como un sólido color canela. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 5.07 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, J = 2.3 Hz, 1H). MS (m/z) 313 (m+1).

EJEMPLO 53

5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo

5

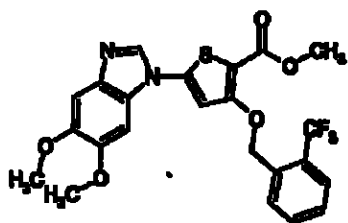


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45
 10 con una mezcla regioisómerica de 1:1 de 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.200 g, 0.566 mmoles) y bromuro de 2-trifluorometilbencillo (0.163 g, 0.682 mmoles) proveyó una mezcla regioisómerica de 1:1 de
 15 productos. La mezcla se separó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 0.0952 g (33%) de 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H),
 20 7.85-7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), y 0.0970 g (34%) de 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxy]tiofen-2-carboxylato de metilo como un sólido blanquecino: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.99-7.94
 25 (m, 2H), 7.85-7.71 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz,

1H), 5.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

EJEMPLO 54

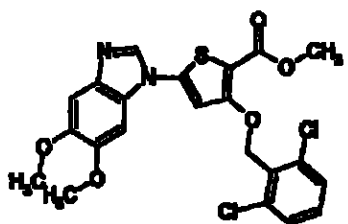
5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-trifluorometil-bencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.108 g, 0.323 mmoles) y bromuro de 2-trifluorometilbencilo (0.232 g, 0.971 mmoles) dio 0.109 g (69%) de 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-trifluorometil-bencil)oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

EJEMPLO 55

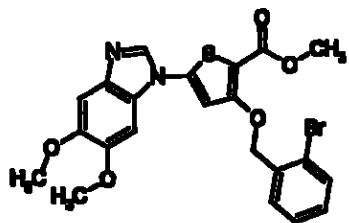
3-[(2,6-diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.299 mmoles) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (0.0869 g, 0.362 mmoles) dio 0.117 g (79%) de 3-[(2,6-diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

EJEMPLO 56

3-[(2-bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



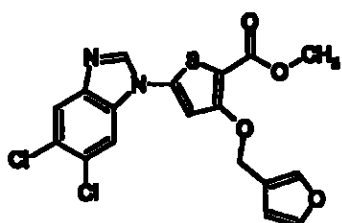
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.299 mmoles) y bromuro de 2-bromobencilo (0.0905 g, 0.362 mmoles) dio 0.114 g (76%) de 3-[(2-bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-

carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

EJEMPLO 57

5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo

10



Se disolvió 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-
15 2-carboxilato de metilo (0.0900 g, 0.262 mmoles) y trifenilfosfina (0.0890 g, 0.339 mmoles) en 4 ml de tetrahidrofurano con agitación. La reacción se enfrió a 0°C, y se agregó 3-furanmetanol (0.030 ml, 0.35 mmoles) mediante una jeringa. Se agregó azodicarboxilato de dietilo (0.053 ml, 0.34 mmoles) gota a gota mediante una jeringa. La
20 reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se adsorbió en gel de sílice y la purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea dio 0.0725 g (65%) de 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo como una mezcla inseparable con hidracina-
25 1,2-dicarboxilato de dietilo, la cual fue fácilmente removida en el

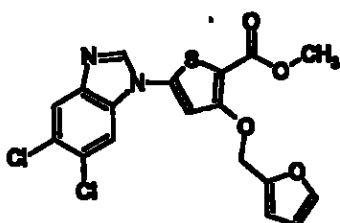
desarrollo de la siguiente reacción. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

5

EJEMPLO 58

5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo

10



15

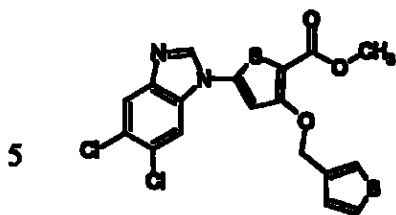
20

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 57 con 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.0900 g, 0.262 mmoles) y alcohol furfurílico (0.029 ml, 0.34 mmoles) proveyó 0.0525 (47%) de 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo, como una mezcla inseparable con hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo, el cual se removió fácilmente en el desarrollo de la siguiente reacción. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

25

EJEMPLO 59

5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(tien-3-ilmetoxi)-tiofen-2-
carboxilato de metilo



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 57 con 5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.0900 g, 0.262 mmoles) y 3-tiofenometanol (0.032 ml, 0.34 mmoles) proveyó 0.0745 (65%) de 5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(tien-3-ilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo como una mezcla inseparable con hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo, el cual puede fácilmente removerse en el desarrollo de la siguiente reacción. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

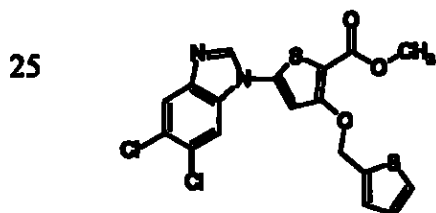
10

15

20

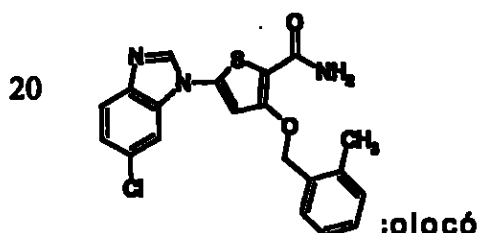
EJEMPLO 60

5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(tien-2-ilmetoxi)-tiofen-2-
carboxilato de metilo



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 57
 5 con 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato
 de metilo (0.028 g, 0.30 mmoles) proveyó 0.0599 g (60%) de y 3-
 tiofenometanol (0.032 ml, 0.34 mmoles) proveyó 0.0745 (65%) de 5-
 (5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-2-ilmetoxi)-tiofen-2-
 carboxilato de metilo como una mezcla inseparable con hidrazina-
 10 1,2-dicarboxilato de dietilo, el cual puede fácilmente removerse en el
 desarrollo de la siguiente reacción. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ
 8.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, J =
 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.0, 3.5
 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

15

EJEMPLO 61**5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-
carboxamida**

5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-
 metilbencil)oxi]tíogen-2-carboxilato de metilo (0.172 g, 0.417
 mmoles) en un tubo sellado. Se agregó amoniaco en metanol (15.0
 25 ml, 2.0 M en MeOH, 30 mmoles) y el matraz se selló. El tubo se

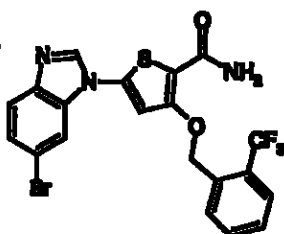
colocó en un baño de aceite precalentado a 80°C, y se agitó a esa temperatura durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron 15.0 ml adicionales de amoníaco en una solución de metanol. El matraz se volvió a sellar y el calentamiento
 5 continuó durante 44 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea dio 0.0417 g (24%) de 5-(6-cloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo. ¹H N MR (300 MHz, DMSO-d₆)
 10 δ 8.68 (s, TH), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.88 (br s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

15

EJEMPLO 62

5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida

20



25

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 61 con 5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0950 g, 0.186 mmoles) dio 0.0557 g (60%) de 5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)-

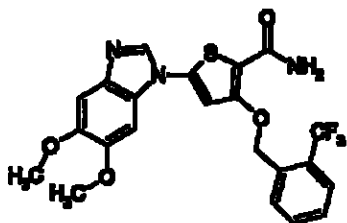
bencil]oxi}tlofen-2-carboxamida como un sólido blanquecino. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89-7.71 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H).

5

EJEMPLO 63

5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tlofen-2-carboxamida

10



15

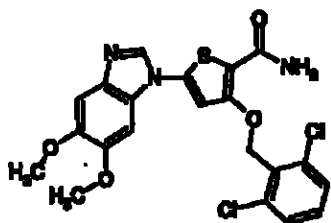
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 61 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tlofen-2-carboxilato de metilo proveyó 0.0351 (34%) de 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tlofen-2-carboxamida como un sólido de color canela claro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.90-7.58 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H).

20

EJEMPLO 64

3-{[2,6-Diclorobencil]oxi}-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tlofen-2-carboxamida

25



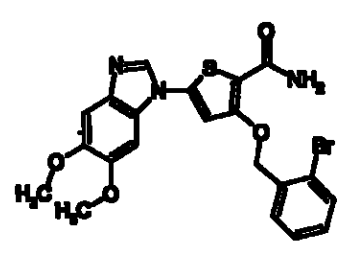
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 61 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.115 g, 0.233 mmoles) dio 0.0392 g (35%) de 3-[(2,6-Diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

10

EJEMPLO 65

3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida

15



20

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 61 con 3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.112 g, 0.222 mmoles) dio 0.0296 g (27%) de 3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.78-7.64 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (m,

25

10

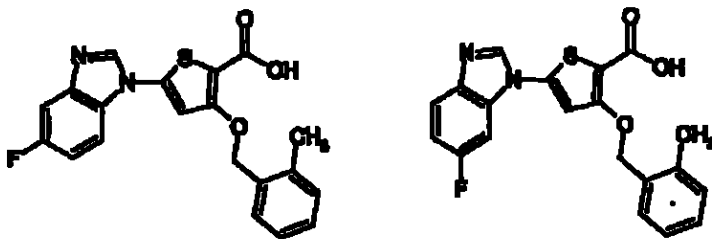
5 Acido 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-
tiofen-2-carboxílico



20

25

**Ácido 5-(5,6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-Il)-3-[(2-metilbencil)oxil]-
tlofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-Il)-3-
[(2-metilbencil)oxil]-tlofen-2-carboxílico**



5

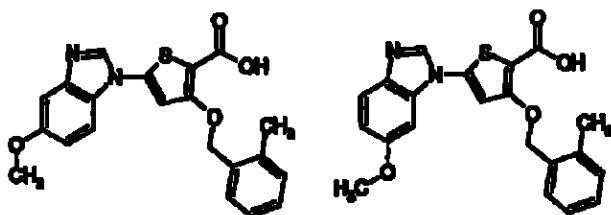
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.285 g, 0.719 mmoles) produjo 0.215 g (78%) de una mezcla regioisomérica de 1:1 de ácido 5-(5,6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (br s, 1H), 8.76, 8.69 (2xs, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72, 7.70 (2xs, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J - 6.3 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 4H), 5.35, 5.34 (2xs, 2H), 2.38 (s, 3H).

20

EJEMPLO 68

Acido 5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico

25



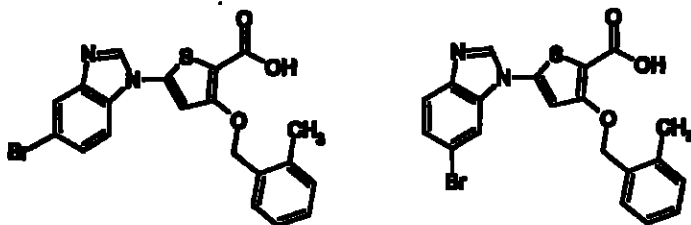
5 Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.243 g, 0.595 mmoles) produjo 0.217 g (92%)
 10 de una mezcla regioisomérica de 1:1 de ácido 5-(5-Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93, 8.79 (2xs, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.53 (d, J- 6.6 Hz, 1H), 7.35, 7.31-7.17 (m, 4H), 7.10, 7.04 (2xdd, J = 9.0, 2.4 Hz, J = 8.9, 2.3 Hz,
 15 1H), 5.34 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

20

EJEMPLO 69

Acido 5-(5-Bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-Bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico

25

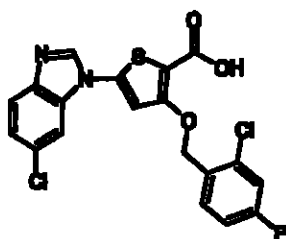


5 Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con una mezcla regioisomérica de 1:1 de 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.100 g, 0.219 mmoles) produjo 0.599 g (62%)
 10 de una mezcla regioisomérica de 1:1 de ácido 5-(5-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (br s, 1H), 8.75, 8.70 (s, 1H), 8.04, 7.93 (2xd, J = 1.8 Hz, J =
 15 1.8 Hz, 1H), 7.81, 7.77 (2xd, J = 8.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73, 7.72 (2xs, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 5.35, 5.33 (2xs, 2H), 2.39, 2.38 (s, 3H).

20

EJEMPLO 70**Acido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]tiofen-2-carboxílico**

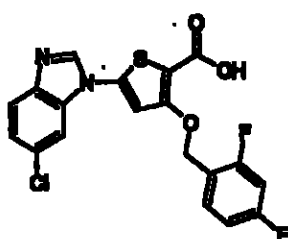
25



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.128 g, 0.284 mmoles) produjo 0.0805 g (65%) de Ácido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]tiofen-2-carboxílico como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 9.7, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H).

EJEMPLO 71

Ácido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]tiofen-2-carboxílico

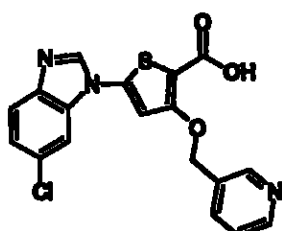


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.119 g, 0.274 mmoles) produjo 0.0860 g (75%) de ácido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2,4-difluorobencil)oxi]tiofen-2-carboxílico como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H),

7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.38 (s, 2H).

EJEMPLO 72

5 **Acido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-2-carboxílico**



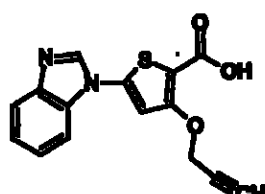
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0380 g, 0.0950 mmoles) produjo 0.010 g (27%) de ácido 5-(6-Cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-2-carboxílico como un sólido de color canela claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H).

15

20

EJEMPLO 73

25 **Acido 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(prop-2-yniloxi)tiofen-2-carboxílico**

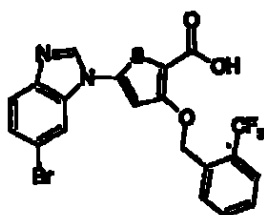


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(prop-2-iniloxi)tlofen-2-carboxilato de metilo (0.183 g, 0.586 mmoles) produjo 0.175 g (100%) de Acido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(prop-2-iniloxi)tlofen-2-carboxílico como un sólido de color canela claro. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 2.3 Hz, 1H). MS (m/z) 299 (m+1).

EJEMPLO 74

Acido 5-(6-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tlofen-2-carboxílico

15



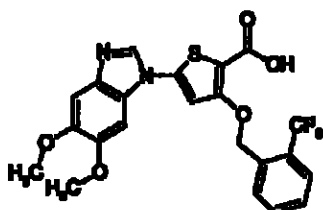
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2(trifluorometil)bencil]oxi)tlofen-2-carboxilato de metilo (0.0155 g, 0.0303 mmoles) dio 0.0080 g (53%) de ácido 5-(6-bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tlofen-2-carboxílico como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6,

25

1.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H).

EJEMPLO 75

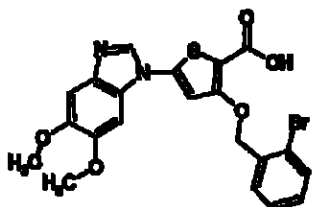
Acido 5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-bencil]oxi)tiofen-2-carboxílico



Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2(trifluorometil)bencil]-oxi)tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0691 g, 0.140 mmoles) produjeron 0.0558 g (83%) de Acido 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tiofen-2-carboxílico como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

EJEMPLO 76

Acido 3-([2-Bromobencil]oxi)-5-(5,6-Bromo-1H-benzimidazol-1-il)-tiofen-2-carboxílico

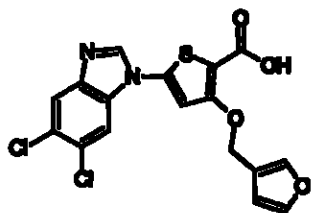


Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 3-[(2-bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-
5 {[(2(trifluorometil)bencil)oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0719 g, 0.143 mmoles) dio 0.0597 g (85%) de ácido 3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-tiofen-2-carboxílico como un sólido de color amarillo. ¹H N MR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.26 (s,
10 1H), 5.37 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

EJEMPLO 77

Acido 5-(5,6-Dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)tlofen-2-carboxílico

15



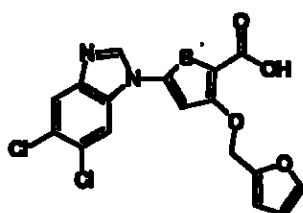
20

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5,6-dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0715 g, 0.169 mmoles) dio 0.0476 g (69%) de Acido 5-(5,6-Dicloro-1H-bencimidazol-1-il)-3-(3-furilmetoxi)tlofen-2-carboxílico como un sólido de color anaranjado claro. ¹H NMR (300
25 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06

(s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.21 (s, 2H).

EJEMPLO 78

5 Acido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-furilmetoxi)tlofen-2-carboxílico



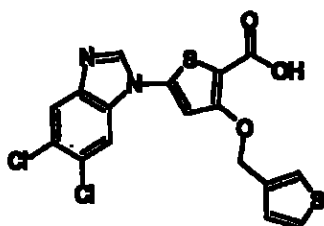
10

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-furilmetoxi)-tlofen-2-carboxilato de metilo (0.0525 g, 0.124 mmoles) dio 0.0289 g (57%) de ácido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-furilmetoxi)tlofen-2-carboxílico como un sólido de color anaranjado claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H).

20

EJEMPLO 79

Acido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tlen-3-ilmetoxi)tlofen-2-carboxílico



25

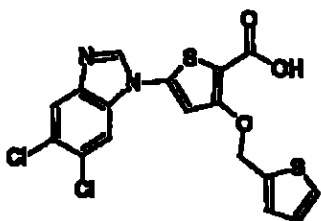
Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-3-ilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0730 g, 0.166 mmoles) dio 0.0476 g (67%) de ácido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-3-ilmetoxi)-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

10

EJEMPLO 80

Acido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-2-ilmetoxi)-tiofen-2-carboxílico

15



20

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 33 con 5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-2-ilmetoxi)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.0580 g, 0.132 mmoles) dio 0.0341 g (61%) de ácido 5-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tien-2-ilmetoxi) tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s,

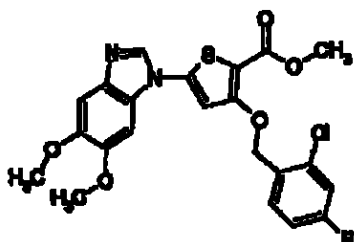
25

1H), 7.61 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H).

EJEMPLO 81

5 3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo

10



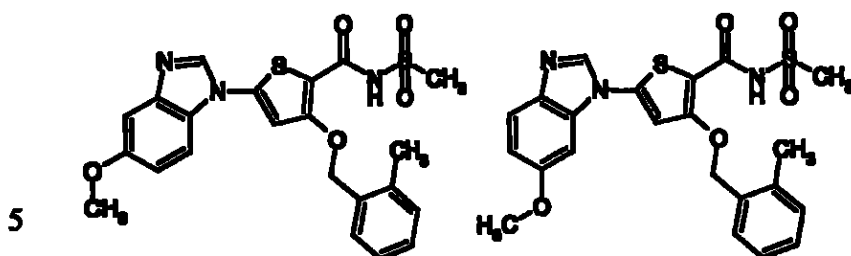
15

Un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 45 con 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (0.0809 g, 0.362 mmoles) dio 0.0963 g (68%) de 3-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

20

EJEMPLO 82

25 N-({5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-il)carbonil)mentansulfonamida y N-({5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tien-il)carbonil)

mentansulfonamida

Una mezcla regioisomérica de 1:1 de ácido 5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxílico y ácido 5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]tiofen-2-carboxílico (0.0403 g, 0.330 mmoles) y metansulfonamida (0.0313 g, 0.329 mmoles) se agregaron a través de una jeringa seguido por la adición de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida (0.0633 g, 0.330 mmoles) en un sola porción. La mezcla se agitó durante 12 horas y subsecuentemente se vació en una solución de HCl acuosa al 5% y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La filtración, concentración al vacío y purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 0.0826 g (69%) de una mezcla regioisomérica de N-({5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi]tien-il}carbonyl)-mentansulfonamida y N-({5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)-oxi]tien-il}carbonyl)mentansulfonamida como un sólido verde pálido. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (br s, 1H), 8.70, 8.58 (2xs, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.37-7.21 (m, 4H);

10

15

20

25

7.07, 7.01 (2xdd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.85, 3.83 (2xs, 3H), 3.37, 3.36 (2xs, 3H), 2.41 (s, 3H). MS (m/z) 472 (m+1).

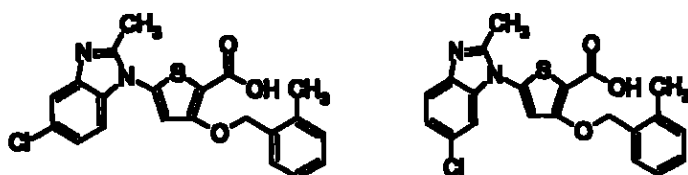
EJEMPLOS 83-158

5

A menos que se mencione otra cosa, los siguientes compuestos se prepararon similarmente de acuerdo con los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 2A, 33, 40, 45, 57 (o Ejemplo Intermediario 21), y 61 (en donde 7M de NH₃ se utilizo en lugar de 2M de NH₃ en MeOH).

EJEMPLO 83

Acido 5-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]tlofen-2-carboxilico y Acido 5-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxil]tlofen-2-carboxilico



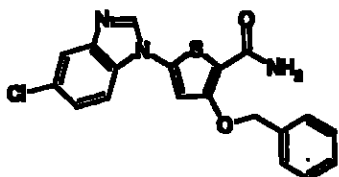
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61-7.56 (m, 1H); 7.46 (d, J= 7.2 Hz, 1H); 7.28-7.21 (m, 6H); 5.34 (s, 2H); 2.52 (s, 3H); 2.43 (s, 3H). MS (ES-, m/z) 411 (m-1).

EJEMPLO 84

3-(Benciloxi)-5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-tlofen-2-

25

carboxamida



5

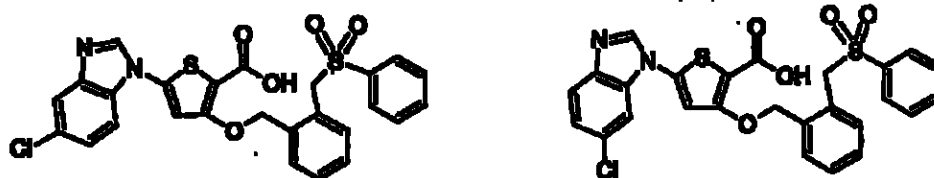
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 5.40 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 383 ($m+1$).

10

EJEMPLO 85

Acido 5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-({2-[(fenilsulfonil)metil]-bencil}oxi)tlofen-2-carboxílico y 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-({2-[(fenilsulfonil)metil]bencil}oxi)tlofen-2-carboxílico

15



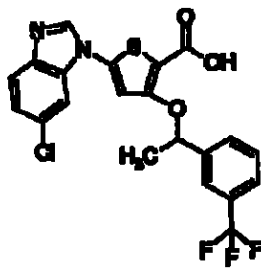
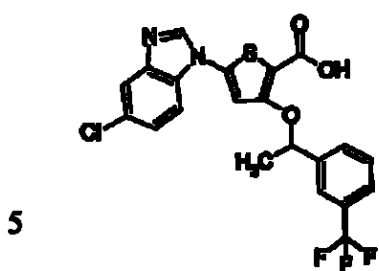
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.84-7.58 (m, 17H), 7.47 (dd, J = 1.96 Hz, 8.74 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 7.12 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 5.38 (s, 4H), 4.93 (s, 4H). MS (ES+, m/z) 540 ($m+1$).

EJEMPLO 86

Acido 5-(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-{1-[3-(trifluorometil)-fenil]etoxi}tlofen-2-carboxílico y ácido 5-(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi}tlofen-2-

25

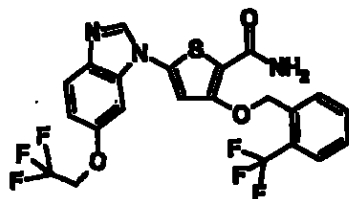
carboxílico

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (br s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94-7.63 (m, 13H), 7.58 (s, 2H), 7.41 (t, J = 8.03, 2H), 5.88 (dd, J = 6.06 Hz, 11.06 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.24 Hz, 6H). MS (ES+, m/z) 467 ($m+1$).

EJEMPLO 87

5-[6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[(2-(trifluorometil)benzil)oxi]tlofen-2-carboxamida

15

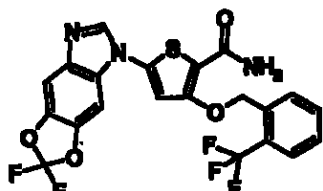


^1H NMR (400 MHz, DMS- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.86-7.63 (m, 7H), 7.38 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.29 Hz, 8.88 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.86 (q, J = 8.85 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 516 ($m+1$).

EJEMPLO 88

5-(2,2-Difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzimidazol-5-il)-3-[(2-(trifluorometil)benzil)oxi]tlofen-2-carboxamida

25

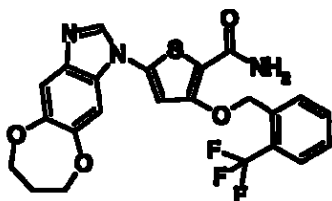


257

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87-7.64 (m, 6H), 6.79 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 498 (m+1).

EJEMPLO 89

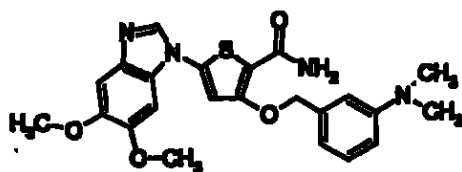
5-(7,8-Dihidro-1H,6H-[1,4]dioxepino[2,3-f]bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tlofen-2-carboxamida



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 2.11 (t, J = 4.94 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 490 (m+1).

EJEMPLO 90

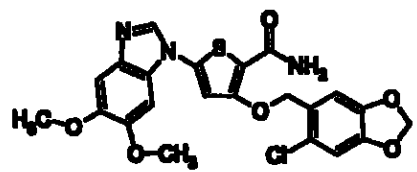
5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([3-(dimetilamino)bencil]oxi)tlofen-2-carboxamida



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.87 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.51 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.29 Hz, 8.33 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.89 (s, 6H).

EJEMPLO 91

10 **3-[(6-cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxil]-5-(5,6-dimetoxil-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida**

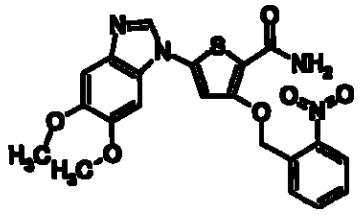


15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (hr s, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 488 (m+1).

20

EJEMPLO 92

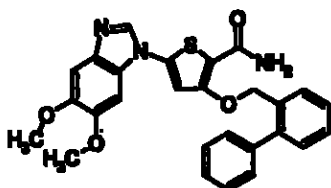
25 **5-(5,6-Dimetoxil-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobenzil)oxil]tiofen-2-carboxamida**



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
 5 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H) 5.79 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 455 (m+1).

EJEMPLO 93

10 3-(1,1'-Bifenil-2-ilmetoxi)-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida



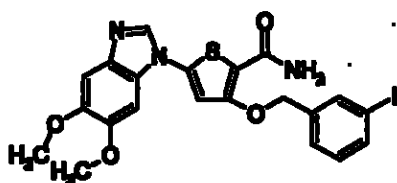
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 8H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (br s, 1H) 5.34 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 486 (m+1).

20

EJEMPLO 94

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(3-yodobencil)oxi]-tiofen-2-carboxamida

25

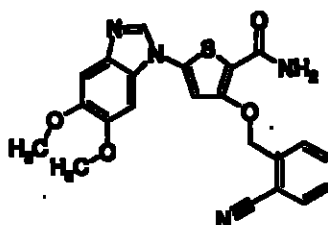


260

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.597.57 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H). 5.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 536 (m+1).

EJEMPLO 95

10 **3-[(2-Cianobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida**



15

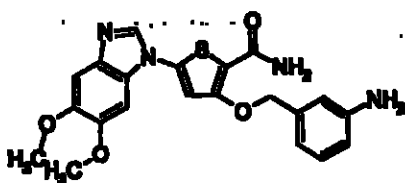
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 435 (m+1).

20

EJEMPLO 96

3-[(3-Aminobencil)oxi]-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida

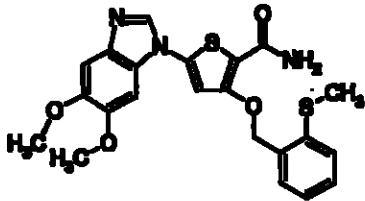
25



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.83 (m, 6H). MS (ES+, m/z) 425 (m+1).

EJEMPLO 97

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(metiltio)benzil]-oxi)tiofen-2-carboxamida

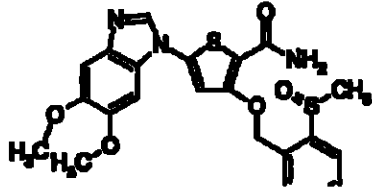


Entra resonancia

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.87 (br s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 456 (m+1).

EJEMPLO 98

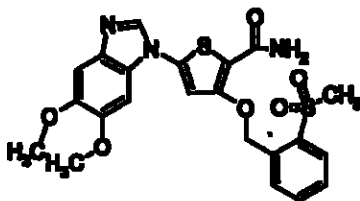
5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(metilsulfonil)benzil]-oxi)tiofen-2-carboxamida



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H),
5 7.73-7.68 (m, 3H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.92
(br s, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS
(ES+, m/z) 472 (m+1).

EJEMPLO 99

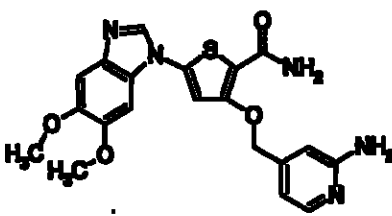
10 **5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-ii)-3-([2-(metilsulfinil)benzil]-**
oxil}tlofen-2-carboxamida



15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
7.86-7.79 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19
(s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.82 (m, 6H), 3.34 (s, 3H). MS
(ES+, m/z) 488 (m+1).

EJEMPLO 100

20 **3-[(2-Aminopiridin-4-ii)metoxil]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-**
ii) tlofen-2-carboxamida



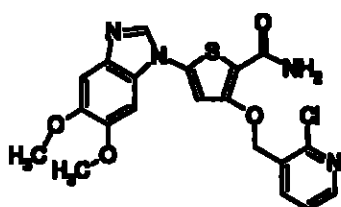
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 426 (m+1).

EJEMPLO 101

3-[(2-cloropiridin-3-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida

10

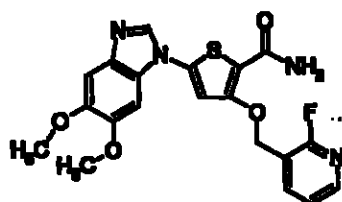


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 445 (m+1).

EJEMPLO 102

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-(fluoropiridin-3-il)metoxi] tiofen-2-carboxamida

20



25

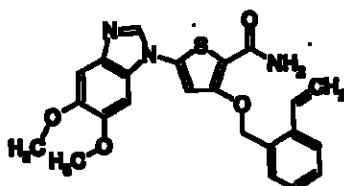
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 429 (m+1).

5

EJEMPLO 103

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-(vinilbencil)oxil)tiofen-2-carboxamida

10



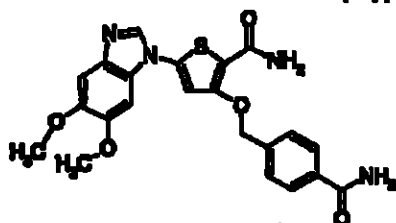
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.82 (br s, 1H), 5.87 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 436 (m+1).

15

EJEMPLO 104

3-[(4-(Aminocarbonil)bencil)oxil]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida

20



25

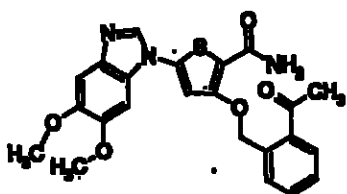
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.01 (hr s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.76 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.85 (m, 6H). MS (ES+, m/z) 453 (m+1).

5

EJEMPLO 105

3-[(2-Acetilbencil)oxl]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tlofen-2-carboxamida

10



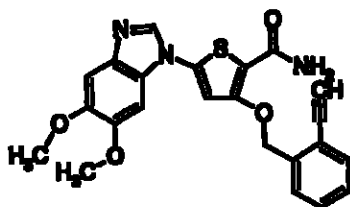
15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s,1H), 8.05 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 452 (m+1).

EJEMPLO 106

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-etinilbencil)oxl]tlofen-2-carboxamida

20



25

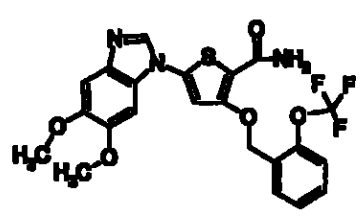
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.497.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 434 (m+1).

5

EJEMPLO 107

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometoxi)-bencil]oxi} tlofen-2-carboxamida

10



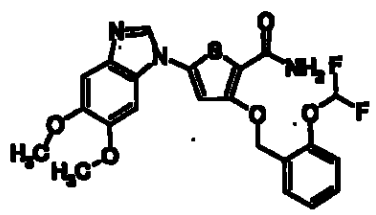
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (s, 1H). 7.56 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 494 (m+1).

15

EJEMPLO 108

3-{[2-(Difluorometoxi)bencil]oxi}-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il) tlofen-2-carboxamida

20



25

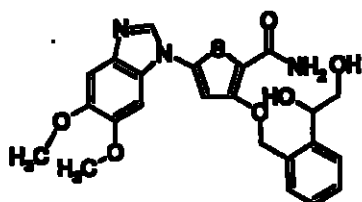
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 476 (m+1).

5

EJEMPLO 109

3-([2-(1,2-dihidroxi-1H-benzimidazol-1-yl)]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-yl)]-tlofen-2-carboxamida

10



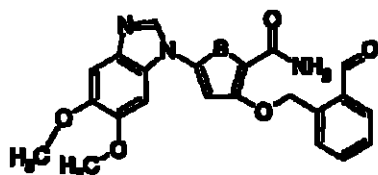
15

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.49 (m, 2H), 5.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.53 (m, 1H). MS (ES+, m/z) 470 (m+1).

EJEMPLO 110

20

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-yl)-3-([2-formil-1H-benzimidazol-1-yl)]-tlofen-2-carboxamida



25

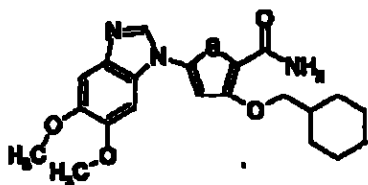
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (m,

1H), 7.73-7.64 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 438 (m+1).

5

EJEMPLO 111**3-(Ciclohexilmetoxi)-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida**

10



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.88-1.64 (m, 6H), 1.31-1.01 (m, 5H). MS (ES+, m/z) 416 (m+1).

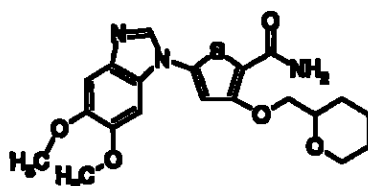
15

EJEMPLO 112

20

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)tiofen-2-carboxamida

25

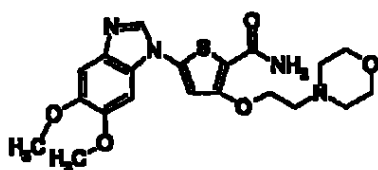


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.30 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.54-1.47 (m, 4H), 1.38 (m, 1H). MS (ES+, m/z) 418 (m+1).

EJEMPLO 113

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletoxi)tiófen-2-carboxamida

10

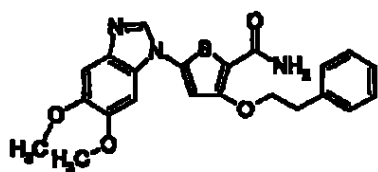


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.38 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (m, 4H). MS (ES+, m/z) 433 (m+1).

EJEMPLO 114

5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletoxi)tiófen-2-carboxamida

20



25

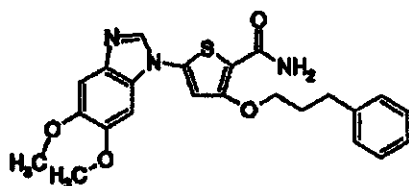
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.15 (t, J= 6.7 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 424 (m+1).

5

EJEMPLO 115

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-(3-fenilpropoxi)tiofen-2-carboxamida

10



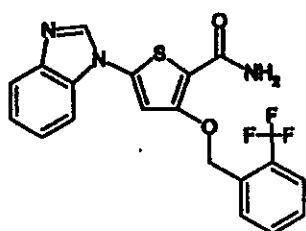
15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 438 (m+1).

EJEMPLO 116

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida

20



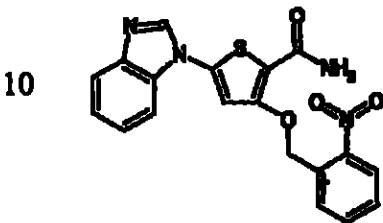
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 418 (m+1).

5

EJEMPLO 117

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobenzil)oxil]tlofen-2-carboxamida



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84-7.62 (m, 7H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 5.78 (s, 2H).

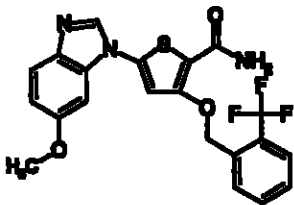
15 MS (ES+, m/z) 395 (m+1).

20

EJEMPLO 118

5-(6-Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-(trifluorometil)benzil)oxil]tlofen-2-carboxamida

25



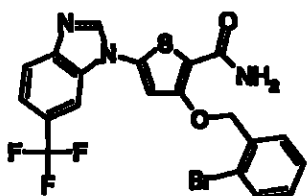
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.87-7.61 (m, 7H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

5

EJEMPLO 119

**3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-[6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-
il]tiofen-2-carboxamida**

10



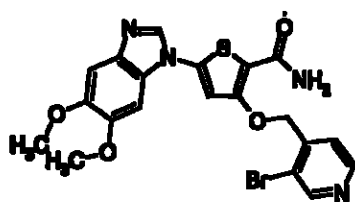
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.83-7.67 (m, 5H), 7.47 (ddd, J = 8.8, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 9.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.46 (s, 2H).

15

EJEMPLO 120

**3-[(3-Bromopiridin-4-il)metoxi]-5-[5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-
1-il]tiofen-2-carboxamida**

20



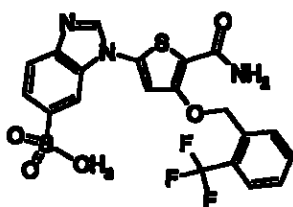
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.824 (s, 3H), 3.818 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 489,491 (m+1).

EJEMPLO 121

5-{6-(Metilsulfonil)-1H-benzimidazol-1-il}-3-{[2-(trifluorometil)-benziloxi]}tiofen-2-carboxamida

10

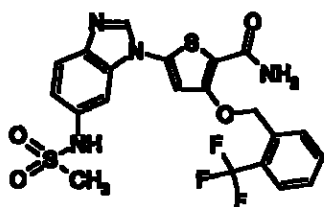


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.89-7.77 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.29 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 496 (m+1).

EJEMPLO 122

20

5-{6-[(Metilsulfonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-3-{[2-(trifluorometil)benziloxi]}tiofen-2-carboxamida



25

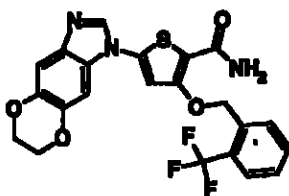
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82-7.71 (m, 6H), 7.66 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.98 (s, 3H).

5

EJEMPLO 123

5-[6,7-Dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]bencimidazol-1-ii]-3-{[2(trifluorometil)bencil}oxi}tlofen-2-carboxamida

10



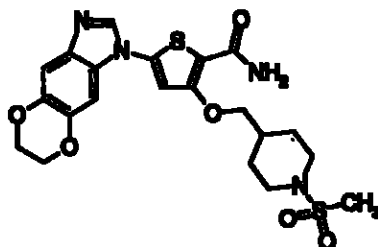
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.87-7.74 (m, 3H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.29 (m, 4H). MS (ES+, m/z) 476 (m+1).

15

EJEMPLO 124

5-[6,7-Dihidro-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]bencimidazol-1-ii]-3-{[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-ii]metoxi} tlofen-2-carboxamida

20



25

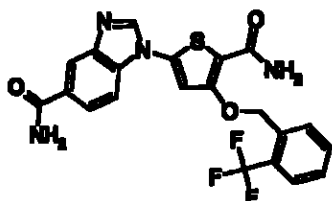
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 4.29 (br s, 4H), 4.21(m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.08-1.81(m, 3H), 1.36 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 493 (m+1).

5

EJEMPLO 125

1-[5-(Aminocarbonil)-4-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi]-2-tienil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

10



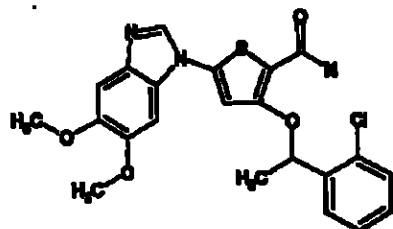
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88-7.62 (m, 7H), 7.41 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 461 (m+1).

15

EJEMPLO 126

3-[1-(2-(Clorofenil)etoxi]-5-[5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-ilitlofen-2-carboxamida

20



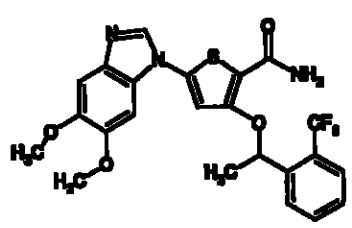
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.5, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 458 (m+1).

EJEMPLO 127

5-[5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il]-3-[1-(2-metilfenil)-etoxi]tlofen-2-carboxamida

10

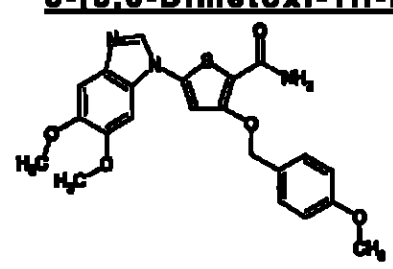


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.01-5.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 492 (m+1).

EJEMPLO 128

5-[5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il]-3-[(4-metoxibencil)oxi]-tlofen-2-carboxamida

20



25

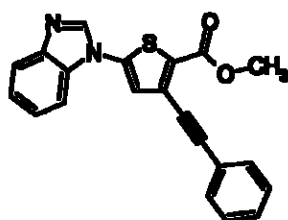
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15, (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 440 (m+1).

5

EJEMPLO 1 INTERMEDIARIO

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(feniletenil)-2-tiofencarboxilato de metilo

10



15

Se disolvió 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-[[{(trifluorometil)sulfonyl]-oxi}-2-tiofencarboxilato de metilo (0.300 g, 0.738 mmoles) en 7 ml de N,N-dimetilformamida con agitación. Se agregó trietilamina (0.21 ml, 1.5 mmoles) mediante una jeringa. Se agregó yoduro de Cobre(I) (0.0141 g, 0.0740 mmoles) seguido por trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.0258 g, 0.0368 mmoles). Se agregó fenilacetileno (0.12 ml, 1.1 mmoles) mediante una jeringa, y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas

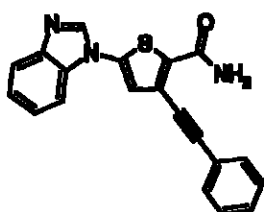
25

combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea dio 0.212 g (80%) de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(feniletinil)-2-tiofencarboxilato de metilo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.52-7.35 (m, 5H), 3.92 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 359 (m+1).

EJEMPLO 129

5-(1H-Benzimidazol-1-il)-3-(feniletinil)tiofen-2-carboxamida

10



Se preparó 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(feniletinil)tiofen-2-carboxamida a partir de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(feniletinil)-2-tiofencarboxilato de metilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 61, excepto que se utilizaron 7M de NH_3 en MeOH en lugar de 2M de NH_3 en MeOH. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 6H). MS (ES+, m/z) 344 (m+1).

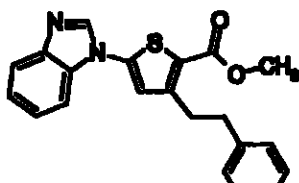
20

EJEMPLO INTERMEDIARIO 2

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletil)-2-tiofencarboxilato de

metilo

25

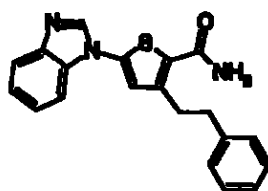


Se disolvió 5-(1H-benzimidazol-1-il)3-(feniletinil)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.110 g, 0.307 mmoles) en 10 ml de acetato de etilo con agitación. Se agregó Paladio sobre carbono al 10% (0.0327 g, 0.0307 mmoles), y la reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar 0.109 g (98%) de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletil)-2-tiofencarboxilato de metilo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.17 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.95 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 363 (m+1).

15.

EJEMPLO 130

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletil)tiofen-2-carboxamida



20

Se preparó 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletil)tiofen-2-carboxamida a partir de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(2-feniletil)-2-tiofencarboxilato de metilo utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, excepto que se utilizaron 7M de NH_3 en MeOH en lugar de 2M de NH_3 en MeOH. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

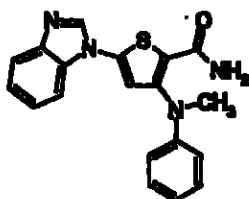
25

δ 8.58 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.44-7.17 (m, 8H), 3.22 (m, 2H), 2.95 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 348 (m+1).

5

EJEMPLO 131**5-(1H-benzimidazol-1-yl)-3-[metil(fenil)amino]tiofen-2-carboxamida**

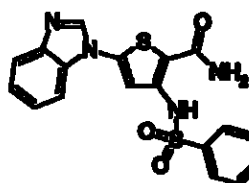
10



El compuesto se preparó utilizando procedimientos similarmente descritos para el Ejemplo 31 y el 61. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.83-7.67 (m, 3H), 7.46-7.23 (m, 6H), 6.91-15 6.84 (m, 3H), 3.28 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 349 (m+1).

EJEMPLO 132**5-(1H-benzimidazol-1-yl)-3-[(fenil)sulfonil]amino]tiofen-2-carboxamida**

20

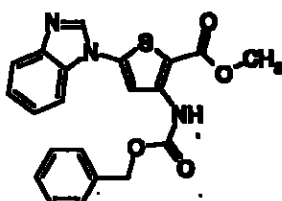


Este compuesto se preparó utilizando procedimientos similarmente descritos para el Ejemplo 32 excepto que se utilizó sulfonamida en lugar de benzamida y el Ejemplo 61. ^1H NMR (300 25 MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 3H), 7.88

(br s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H). MS (ES+, m/z) 399 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 3

5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-2-tiofencarboxilato de metilo



10

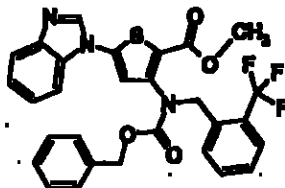
Se combinaron 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(((trifluorometil)-sulfonil]oxi)-2-tiofencarboxilato (1.11 g, 2.73 mmoles), carbonato de cesio (1.25 g, 3.84 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0.0850 g, 0.137 mmoles), y tris(dibencilidenacetona dipaladio (0) (0.0625 g, 0.0683 mmoles) en un matraz de reacción con 30 ml de tolueno con agitación. Se agregó carbamato de bencilo (0.495 g, 3.27 mmoles), y la reacción se calentó a 100°C durante 40 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió directamente sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea para dar 0.604 g (54%) de 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-2-tiofencarboxilato de metilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 7H), 5.26 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 408 (m+1).

25

282

EJEMPLO INTERMEDIARIO 4**5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxil)carbonil){[2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-tiofencarboxilato de metilo**

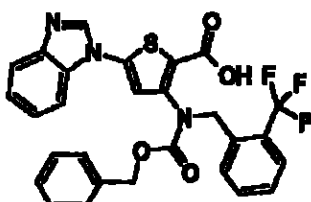
5



Se colocaron en un matraz 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-
 (((fenilmetil)oxil)carbonil)amino)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.400
 10 g, 0.982 mmoles) y carbonato de cesio (1.02 g, 3.13 mmoles) con 12
 ml de N,N-dimetilformamida con agitación. Se agregó bromuro de 2-
 (Trifluorometil)bencilo (0.704 g, 2.95 mmoles), y la reacción se agitó
 durante 16 horas. La mezcla se vació en agua y acetato de etilo, y
 las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, y
 15 las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo.
 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se
 filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de
 vaporización instantánea proveyó 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-
 (((fenilmetil)oxil)carbonil){[2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-
 20 tiofencarboxilato de metilo algo impuro que se llevó directamente en
 el siguiente paso. MS (ES⁺, m/z) 567 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 5**Acido 5-(1H-benzimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxil)carbonil){[2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-tiofencarboxílico**

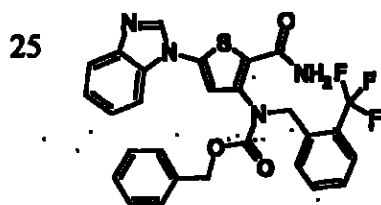
25



Se disolvió 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxi)-
 5. carbonil)[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-2-tiofencarboxilato de
 metilo (0.555 g, 0.982 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano con
 agitación. Se agregaron 10 ml de 1N de solución de 1N de LiOH, y la
 mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla se vació en
 éter dietílico y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se
 10 lavó con agua, y la capa de éter dietílico subsecuentemente se
 descartó. Las capas acuosas combinadas se acidificaron a un pH de
 aproximadamente 2 con HCl concentrado y se extrajeron con acetato
 de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron
 sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 0.528 g
 15 (97%) de Acido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(((fenilmetil)oxi)carbonil)-
 [[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino)-2-tiofencarboxílico como un
 sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (br s, 1H),
 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, J = - 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70
 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 4H),
 20 7.41-7.24 (m, 6H), 5.14 (s, 2H), 5.14 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 552
 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 6

2-(aminocarbonil)- 5-(1H-bencimidazol-1-il)tien-3-il[2- (trifluorometil)-bencil]carbamato de encilo

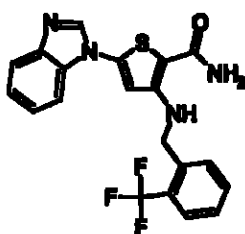


Se agregaron ácido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-({[(fenilmetil)-
 5 oxi]carbonil})-[2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)-2-tiofencarboxílico
 (0.200 g, 0.363 mmoles) y cloruro de amonio (0.0388 g, 0.725
 mmoles) a un matraz con 5 ml de N,N-dimetilformamida con
 agitación. Se agregó N-Metilmorfolina (0.080 ml, 0.73 mmoles)
 mediante una jeringa. Se agregó 1-hidroxibenzotriazol (0.0981 g,
 10 0.726 mmoles) seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
 eticarboilimida (0.0974 g, 0.508 mmoles). La mezcla se agitó durante
 16 horas y se vació en acetato de etilo y 1N de HCl. Las capas se
 separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas
 acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas
 15 orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se
 concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de
 vaporización instantánea dio 0.171 g (88%) de 2-(aminocarbonil)- 5-
 (1H-bencimidazol-1-il)ten-3-il[2-(trifluorometil)-bencil]carbamato de
 Bencilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 20 8.53 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.66 (dd, J = 7.4,
 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 9H), 5.16
 (s, 2H), 5.11 (brs, 2H). MS (ES+, m/z) 551 (m+1).

EJEMPLO 133

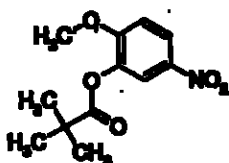
25 5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-({[2-(trifluorometil)bencil]amino}-

5



15

2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-5-nitrofenilo

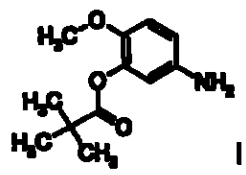


Se disolvió 2-metoxi-5-nitrofenol comercialmente disponible (10.0 g, 59.1 mmoles) en 150 ml de diclorometano con 4-dimetilaminopiridina (0.722 g, 5.91 mmoles). Se agregó trietilamina (9.88 ml, 70.9 mmoles) mediante una jeringa. Se agregó lentamente cloruro de pivaloilo (8.01 ml, 65.0 mmoles) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante diez minutos y se vació en 1N de HCl. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido aislado se trituyó con hexanos, se filtró y se lavó con hexanos y 2-metilbutano. El sólido se secó al aire y se recolectó para dar 13.0 g (87%) de 2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-5-nitrofenilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 8

2,2-dimetilpropanoato de 5-Amino-2-(metiloxi)fenilo

20

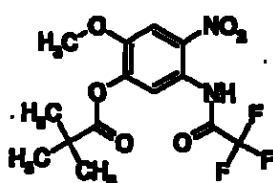


Se disolvió 2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-5-nitrofenilo (13.0 g, 51.4 mmoles) en 150 ml de acetato de etilo con agitación. Se agregó paladio sobre carbono al 10% (1.64 g, 1.54 mmoles) y la solución se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas.

La reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para dar 11.3 (98%) de 2,2-dimetilpropanoato de 5-Amino-2-(metiloxi)fenilo como un sólido color rosa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 9

2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-4-nitro-5-[(trifluoroacetyl)-aminofenilo]



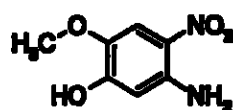
Se disolvió 2,2-dimetilpropanoato de 5-amino-2-(metiloxi)fenilo (10.53 g, 47.1 mmoles) en 200 ml de cloroformo con agitación. Se agregó nitrato de amoníaco (6.79 g, 84.8 mmoles) en una sola porción. La mezcla se enfrió a 0°C , y se agregó gota a gota anhídrido trifluoroacético (36 ml, 260 mmoles) a través de un túnel de adición durante 1 hora. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante seis horas adicionales. La reacción se extinguió a través de la adición cuidadosa de 100 ml de NaHCO_3 saturado y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se vació en un túnel separador, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar 16.5 g (96%) de 2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-4-nitro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenilo como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.36 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 10

5-Amino-2-(metiloxi)-4-nitrofenol

10



15

20

25

Se disolvió 2,2-dimetilpropanoato de 2-(Metiloxi)-4-nitro-5-[(trifluoroacetil)amino]fenilo (16.5 g, 45.2 mmoles) en 200 ml de metanol y 200 ml de agua con agitación. Se agregó carbonato de potasio (31.2 g, 226 mmoles) y la solución se agitó durante dieciséis horas a temperatura ambiente. En este punto la reacción se juzgó incompleta y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la mayor parte del metanol se removió al vacío. Se agregó acetato de etilo, y el pH de la solución se ajustó a aproximadamente 7 utilizando HCl concentrado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se saturaron con NaCl y además se extrajeron con dos porciones de acetato de etilo e isopropanol al 20% en 4 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron

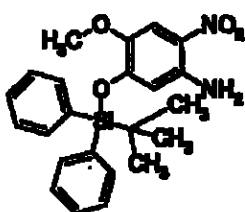
289

al vacío. El sólido aislado se trituró con éter dietílico, se filtró y se lavó con éter dietílico y 2-metilbutano. El sólido de color naranja se secó al aire y se recolectó para producir 7.15 g (86%) de 5-Amino-2-(metiloxi)-4-nitrofenol. ^1H NM R (400 MHz, CDCl_3) δ 10.66 (br s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.73 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 185 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 11

5-[[[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi]-4-(metiloxi)-2-nitroanilina

10



Se disolvió 5-amino-2-(metiloxi)-4-nitrofenol (6.90 g, 37.5 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo con agitación. Se agregó trietilamina (6.30 ml, 45.2 mmoles) lentamente mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 2 horas y se juzgó incompleta. Se agregó trietilamina adicional (1.57 g, 11.3 mmoles) y t-butilclorodifenilsilano (2.94 ml, 11.3 mmoles) a través de una jeringa. La reacción se agitó 15 minutos adicionales y se vació en acetato de etilo y 1N de NaOH. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material aislado se pasó a través de un tapón de gel de sílice, y las fracciones

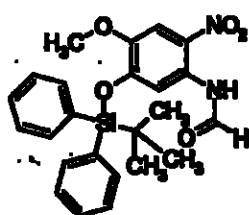
conteniendo el producto se concentraron. El aceite viscoso aislado fue una mezcla de subproductos de sillon no identificados y 5-[[[(1,1-dimetiletil)(difenil)sillon]oxi]-4-(metiloxi)-2-nitroanilina. El rendimiento no se determinó, y el material impuro se llevó para el siguiente paso.

5 MS (ES+, m/z) 423 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 12

[5-[[[(1,1-Dimetiletil)(difenil)sillon]oxi]-4-(metiloxi)-2-nitrofenil]formamida

10



Se agregó lentamente anhídrido acético (17.7 ml, 188 ml) a
15 ácido fórmico (14.1 ml, 374 mmoles) con agitación. La mezcla se
colocó en un baño de aceite a 50°C durante una hora. Después de
enfriar a temperatura ambiente, el material impuro conteniendo 5-
[[[(1,1-dimetiletil)(difenil)sillon]oxi]-4-(metiloxi)-2-nitroanilina se
disolvió en 100 ml de diclorometano y se agregó a la reacción. La
20 reacción se dejó en agitación durante 14 horas y se extinguió a
través de la adición cuidadosa de 100 ml de agua. La reacción se
dejó vaciar lentamente en NaHCO₃ saturado y diclorometano. Las
capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con diclorometano. Las
capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
25 concentraron para proveer el material impuro conteniendo [5-[[[(1,1-

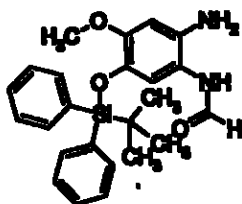
Dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-4-(metiloxi)-2-nitrofenil]formamida. No se determinó el rendimiento, y el material impuro se llevó al siguiente paso. MS (ES+, m/z) 451 (m+1).

5

EJEMPLO INTERMEDIARIO 13

[2-Amino-5-{[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-4-(metiloxi)fenil]-formamida

10

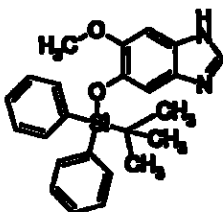


El material impuro conteniendo 5-{[(1,1-dimetiletil)-
(difenil)silil]oxi}-4-(metiloxi)fenil]-formamida se disolvió en 200 ml de
acetato de etilo con agitación. Se agregó paladio sobre carbono al
15 10% (1.20 g, 1.13 mmoles), y la mezcla se colocó bajo una atmósfera
a nitrógeno durante 24 horas. La reacción se filtró a través de celite
lavando con acetato de etilo y cloroformo. El filtrado se concentró al
vacío para dar el material impuro conteniendo [2-Amino-5-{[(1,1-
dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-4-(metiloxi)fenil]-formamida. No se
20 determinó el rendimiento y el material impuro se llevó hacia el
siguiente paso. MS (ES+, m/z) 421 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 14

5-{[(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi}-6-(metiloxi)-1H-benzimidazol

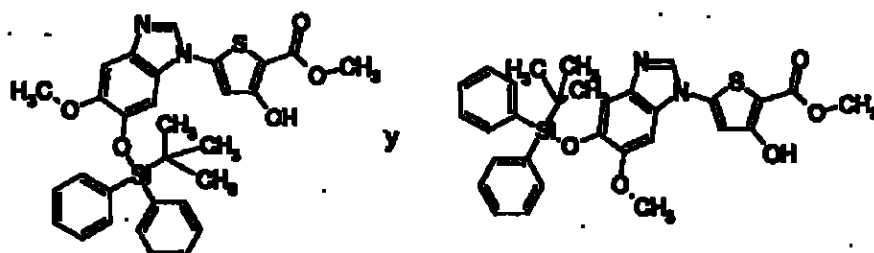
25



El material impuro conteniendo [2-Amino-5-{{(1,1-dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-4-(metiloxi)fenil]-formamida se disolvió en 200 ml de cloroformo con agitación. Se agregó sulfato de magnesio (13.54 g, 112 mmoles) en una sola porción. Se agregó p-toluensulfonato de piridinio (11.3 g, 45.0 mmoles), y la reacción se dejó en agitación durante 6 horas. La reacción se juzgó incompleta, por consiguiente la mezcla se calentó a 40 y 50°C durante 8 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaHCO₃ sólido (10 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se filtró para remover las partículas sólidas. El filtrado se concentró a aproximadamente 100-200 ml del volumen total, punto en el cual ocurrió una formación sólida importante. Se agregaron 200 ml de éter y hexanos (1:1), y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con hexanos y 2-metilbutano. El sólido se secó al aire, y se determinó como siendo la sal de tosilo del producto deseado. El sólido se colocó en un túnel separados con 1N de NaOH y se extrajo dos veces con isopropanol en diclorometano (1:4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 7.80 g (52% en 4 pasos) de 5-{{(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 403 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 15

5-(6-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(5-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo



10

Se disolvió 5-(((1,1-Dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol (4.12 g, 10.2 mmoles) en 50 ml de cloroformo con agitación. Se agregó 2-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (0.982 g, 5.10 mmoles) en una sola porción. La reacción se dejó en agitación durante 5 días. Se agregaron 50 ml de agua, y el pH se ajustó a aproximadamente 6-7 utilizando NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con una porción de diclorometano y una porción de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 2.40 g (84%) de 5-(6-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(6-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

20

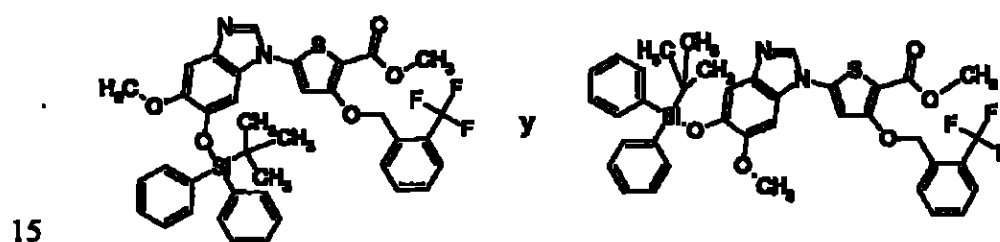
25

10.84, 10.74 (br s, 1H), 8.50, 8.42 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 4H), 7.54-7.41 (m, 6H), 7.36, 7.23 (s, 1H), 7.13, 7.00 (s, 1H), 6.93, 6.91 (s, 1H), 3.86, 3.82 (s, 3H), 3.744, 3.737 (s, 3H), 1.12, 1.11 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 403 (m+1).

5

EJEMPLO INTERMEDIARIO 16

5-[6-{{{(1,1-dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{{[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi}-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-[5-{{{(1,1-dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{{[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi}-2-tiofencarboxilato de metilo



Una mezcla regioisomérica de 5-(6-{{{(1,1-dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(6-{{{(1,1-dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo (3.97 g, 7.11 mmoles) se disolvió en 40 ml de N,N-dimetilformamida con agitación. Se agregó carbonato de potasio (1.18 g, 8.54 mmoles) en una sola porción. Se agregó bromuro de 2-(Trifluorometil)bencilo (2.04 g, 8.53 mmoles) en una sola porción. La reacción se dejó en agitación durante 16 horas y se vació en agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la

25

25

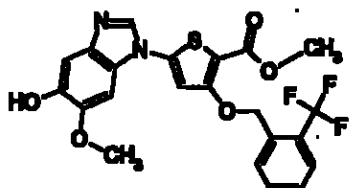
capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 2.65 g (52%) de 5-(6-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-5-(metiloxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2- tiofencarboxilato de metilo y 2.13 g (42%) de 5-(5-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-5-(metiloxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2- tiofencarboxilato de metilo. Los datos para (5-OTBDPS, 6-OMe): Datos para (5-OTBDPS, 6-OMe) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.88-7.60 (m, 8H), 7.55-7.42 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 717 ($m+1$). Datos para (5-OMe, 6-OTBDPS): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 717 ($m+1$).

20

EJEMPLO INTERMEDIARIO 17

5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2- tiofencarboxilato de metilo

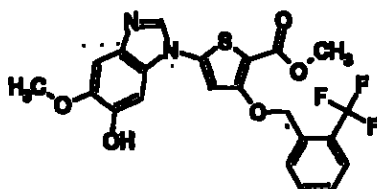
25



Se disolvió 5-[5-[[[(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi]-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tioifencarboxilato de metilo (1.54 g, 2.15 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano con agitación. La solución se enfrió a 0°C, y se agregó fluoruro de tetrabutilamino (3.20 ml, 1.0M en THF, 3.20 mmoles) lentamente mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 10 minutos y se extinguió a través de la adición de 50 ml de 0.5 N de HCl. La mezcla se vació en acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación a través cromatografía de vaporización instantánea dio 0.761 g (74%) de 5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tioifencarboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 18

5-[6-hidroxi-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tioifencarboxilato de metilo

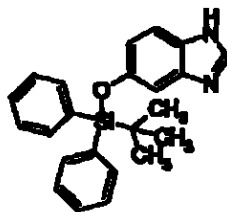


Este compuesto se preparó en una forma similar a aquella previamente descrita para la síntesis de 5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo. La reacción 5-[6-{{(1,1-dimetil)(difenil)silil}oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo dio 1.76 g (82%) de 5-[6-hidroxi-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7:9, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

15

EJEMPLO INTERMEDIARIO 19

5-{{(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-1H-bencimidazol



20

Este compuesto se preparó en cuatro pasos a partir de 4-amino-3-nitrofenol comercialmente disponible utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de 5-{{(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil}oxi}-1H-benzimidazol. ¹H NMR (400 MHz,

25

218

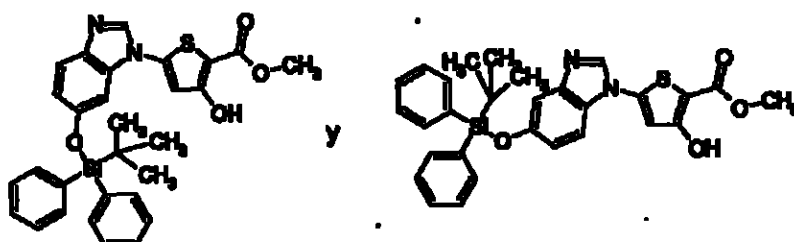
DMSO- d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 4H), 7.51-7.39 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 373 (m+1).

5

EJEMPLO INTERMEDIARIO 20

5-(6-(((1,1-Dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(5-(((1,1-dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo

10



15

Se

disolvió

5-(((1,1-Dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-1H-

bencimidazol (9.43 g, 25.3 mmoles) en 125 ml de cloroformo con agitación. Se agregó 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidro-2-tiofencarboxilato de metilo (2.44 g, 12.7 mmoles) en una sola porción. La reacción se dejó en agitación durante 10 días. Se agregaron 100 ml de agua, y el pH se ajustó a 6-7 utilizando NaHCO_3 saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con una porción de diclorometano y una porción de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 5.48 g (82%) de una mezcla

20

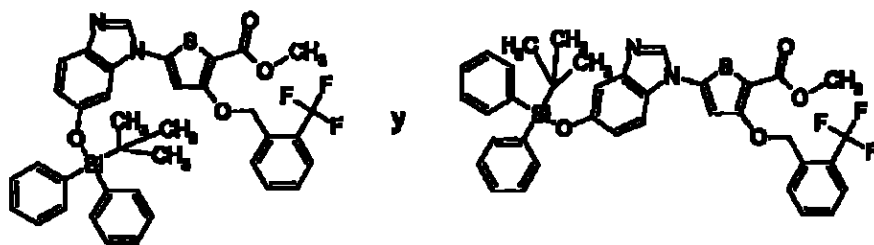
25

regioisomérica de 5-(5-([(1,1-dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxi-2-tiofencarboxilato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85, 10.78 (br s, 1H), 8.59, 8.54 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 4H), 7.64, 7.60 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz y d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 6H), 7.10, 6.96 (s, 1H), 7.05-6.88 (m, 2H), 3.85, 3.81 (s, 3H), 1.11, 1.09 (s, 9H). MS (ES+, mfz) 529 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 21

5-(6-([(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([(2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo y
5-(5-([(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([(2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo

15

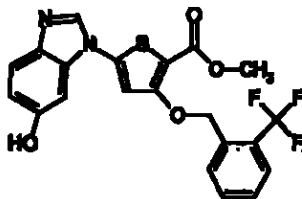


Se agitó trifenilfosfina de poliestireno (9.84 g, 1.58 mmoles/gramos, 15.5 mmoles) en 100 ml de diclorometano durante 10 minutos. La mezcla regioisomérica de 5-(6-([(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([(2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo y 5-(5-([(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([(2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo (5.48 g, 10.4 mmoles) se agregó en una sola porción. Se agregó alcohol 2-

(Trifluorometil)bencílico (1.68 ml, 12.6 mmoles) mediante una jeringa, y la solución se enfrió a 0°C. Se disolvió azodicarboxilato de di-ter-butilo (3.58 g, 15.5 mmoles) en 20 ml de diclorometano y se agregó gota a gota a través de un túnel de adición. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se filtró a través de papel filtro, y el sólido se lavó con diclorometano y etanol. El filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 2.89 g (41%) de 5-(5-(((1,1-Dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-(((2-(trifluorometil)fenil)metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo y 2.69 g (38%) de 5-(6-(((1,1-Dimetiletil)(difenil)silil)oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-(((2-(trifluorometil)fenil)metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo. Los datos para el regioisómero 5-OTBDPS: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86-7.60 (m, 9H), 7.56-7.44 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 687 (m+1). Data for 6-OTBDPS regioisómero: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.57 (m, 9H), 7.54-7.42 (m, 6H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ES+, m/z) 687 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 22

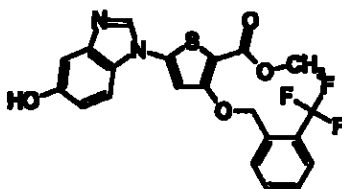
5-(6-hidroxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-(((2-(trifluorometil)fenil)metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo



Este compuesto se preparó en una forma similar a aquella previamente descrita para la síntesis de 5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo. La reacción de 5-(6-([(1,1-Dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo (2.69 g, 3.92 mmoles) con fluoruro de tetrabutilamonio (5.9 ml, 1.0M de THF, 5.9 mmoles) dio 1.42 g (81%) de 5-(6-hidroxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 , MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J= 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 23

5-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo



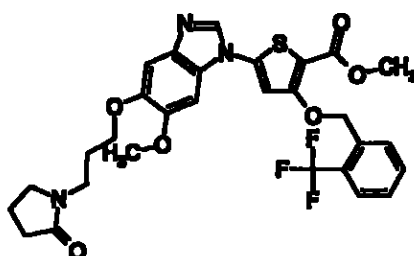
Este compuesto se preparó en una forma similar a aquella
previamente descrita para la síntesis de 5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-
5 bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-fenil]metil]oxi)-2-
tiofencarboxilato de metilo. La reacción de 5-(5-[[1,1-
dimetiletil)(difenil)silil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-
(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo (2.89 g,
4.21 mmoles) con fluoruro de tetrabutilamonio (6.3 ml, 1.0M en THF,
10 6.3 mmoles) dio 1.56 g (83%) de 5-(6-hidroxi-1H-bencimidazol-1-il)-
3-[[2-(trifluorometil)-fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo
como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H),
8.64 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.72-7.59
(m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.77 (s,
15 3H).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 24

5-(6-metiloxi)-5-[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]oxi]-1H-
bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-fenil]metil]oxi)-2-
tiofencarboxilato de metilo

20

25



5

Se colocó trifenilfosfina de poliestireno (0.397 g, 1.58 mmoles/gramos, 0.627 mmoles) en un matraz con 6 ml de diclorometano y se agitó durante 5 minutos. Se agregó 5-[5-hidroxi-6-(metiloxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)-oxi)-2-tioifencarboxilato de metilo (0.150 g, 0.314 mmoles) en una sola porción. Se agregó 1-(3-hidroxi)propil)pirrolidona (0.059 ml, 0.412 mmoles) mediante una jeringa, y la mezcla se enfrió a 0°C. Se disolvió azodicarboxilato de di-ter-butilo (0.144 g, 0.625 mmoles) en 1 ml de diclorometano y se agregó gota a gota mediante una jeringa.

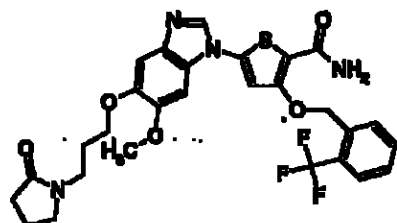
La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La reacción se filtró a través de papel filtro y se lavó con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea para dar 0.152 g, (80%) de 5-(6-metiloxi)-5-([3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]oxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-fenil]metil)oxi)-2-tioifencarboxilato de metilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 4H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H). MS (ES+, m/z) 604 (m+1).

25

304

EJEMPLO 134

5-(6-metiloxi)-5-{{3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida

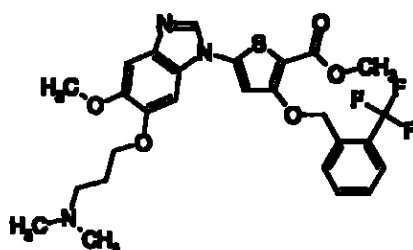


Se preparó 5-(6-metiloxi)-5-{{3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida a partir de 5-(6-metiloxi)-5-{{3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo utilizando el procedimiento similarmente descrito en el Ejemplo 61 excepto que se utilizaron 7M de NH₃ en MeOH en lugar de 2M de NH₃ en MeOH. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.86-7.60 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.99 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H), 2.18 (t, J = 8.1Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 4H). MS (ES+, m/z) 549 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 25

5-(6-{{3-(dimetilamino)propil}oxi})-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo

305



5

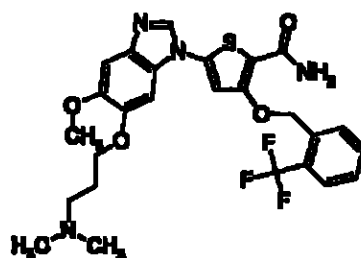
Se agitaron 5-(6-hidroxi-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-
 [[{2-(trifluorometil)-fenil]metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo
 (0.150 g, 0.313 mmoles) y trifenilfosfina (0.361 g, 1.38 mmoles) en 6
 ml de diclorometano. Se agregó dimetilamino-1-propanol (0.13 ml,
 1.1 mmoles) mediante una jeringa, y la solución se enfrió a 0°C. Se
 agregó azodicarboxilato de dietilo (0.12 ml, 0.76 mmoles) gota a gota
 mediante una jeringa, y la solución se calentó a temperatura
 ambiente. Después de 3 horas, la reacción se extinguió a través de
 la adición de 2-3 ml de metanol. La mezcla de reacción se absorbió
 directamente en gel de sílice, y la purificación a través de
 cromatografía de vaporización instantánea dio 0.112 g (63%) de 5-(6-
 {[3-(dimetilamino)propil]oxi}-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[{2-
 (trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo. ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84-
 7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s,
 1H), 7.29 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H),
 3.79 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.91 (m, 2H). MS
 (ES+, m/z) 564 (m+1).

25

EJEMPLO 135

5-(6-([3-(dimetilamino)propil]oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxamida

5



Se preparó 5-(6-([3-(dimetilamino)propil]oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-

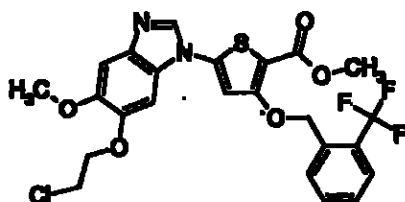
10 tiofencarboxamida a partir de 5-(6-([3-(dimetilamino)propil]oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo utilizando el procedimiento similarmente descrito en el Ejemplo 61 excepto que se utilizaron 7M de NH_3 en Meoh en lugar de 2M de NH_3 en MeOH.

15 ^1H NM R (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 1H), 7.88-7.60 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.8 (br s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 549 ($m+1$).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 26

20 **5-[6-[(2-cloroetil]oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato**

25



Este compuesto se preparó en una forma similar a aquel previamente descrito para la síntesis de 5-(6-([3-(dimetilamino)propil]oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo. La

5 reacción de 5-[6-hidroxi-1-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)-fenil]metil]oxi)}2}tiofencarboxilato (0.150 g 0.313 mmoles), trifenilfosina (0.740 g, 2.82 mmoles), y 2-cloroetanol(0.13 ml, 1.9 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (0.25 ml 1.6 mmoles) proveyó 0.117 g (69%) de 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-

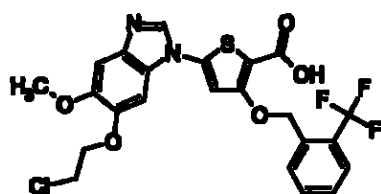
10 tiofencarboxilato. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). MS

15 (ES+, m/z) 541 ($m+1$).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 27

Acido 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxílico

20



25

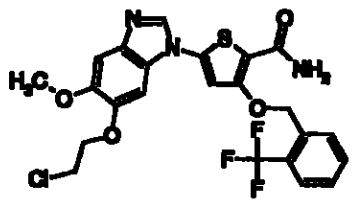
Se disolvió 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxilato (0.115 g, 0.213 mmoles) en 10 ml de metanol con agitación. Se agregó 1.0M de solución de hidróxido de litio (10 ml, 10 mmoles) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La reacción se juzgó incompleta por lo que se calentó a 40°C durante 24 horas adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vació en 0.5N de NaOH y éter dietílico. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Las capas de éter dietílico se descartaron, y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir 0.0800 g (71%) de Acido 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.31 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 527 (m+1).

20

EJEMPLO INTERMEDIARIO 28

5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxamida

25

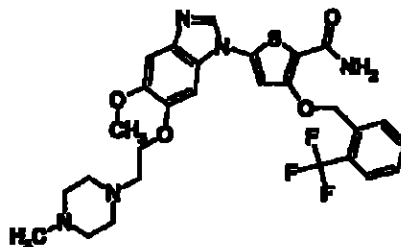


Se colocó en un matraz Acido 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxílico (0.0790 g, 0.150 mmoles) y cloruro de amonio (0.0160 g, 0.299 mmoles). Se agregaron 5 ml de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó. Se agregó N-Metilmorfolina (0.032 ml, 0.29 mmoles) mediante una jeringa. Se agregó 1-hidroxibenzotriazol (0.0405 g, 0.300 mmoles) en un sola porción. Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-etilcarbodiimida (0.040.3 g, 0.210 mmoles), y la mezcla se agitó durante 64 horas. La reacción se vació en acetato de etilo y 1N de HCl, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 0.0760 g (96%) de 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxamida como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.91-7.64 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.34 (t, J= 5.0 Hz, 2H), 4.02 (t, J= 5.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

EJEMPLO 136

5-(5-(Metiloxi)-6-{{2-(4-metil-1-piperazinil)etil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida

5



Se disolvió 5-[6-[(2-cloroetil)oxi]-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida (0.0750 g, 0.143 mmoles) en 3 ml de 1-metilpiperazina y se calentó a 90°C con un baño de aceite. Después de 3 horas se enfrió a temperatura ambiente y se adsorbió en una mezcla de NaHCO₃ y gel de sílice (1:5). La muestra se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en aproximadamente 5 ml de metanol y se agregó 1 ml de HCl en éter dietílico con movimientos giratorios. El exceso de éter dietílico agregó para inducir la precipitación de un sólido blanco. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con éter dietílico. El sólido se secó al aire y se recolectó para proveer 0.0496 g (52%) de 5-(5-(Metiloxi)-6-{{2-(4-metil-1-piperazinil)etil}oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}oxi)-2-tiofencarboxamida como su sal de di-HCl. Para el análisis NMR se agregó Na₂CO₃ sólido al tubo de NMR para la base libre de la muestra *in situ*. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.88-7.58 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s,

10

15

20

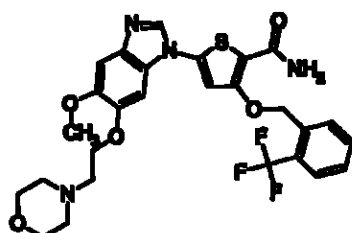
25

1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.48-2.15 (m, 8H), 2.10 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 590 (m+1).

A menos que se indique otra cosa, los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 134, 135, y 136 con los intermediarios apropiados.

EJEMPLO 137

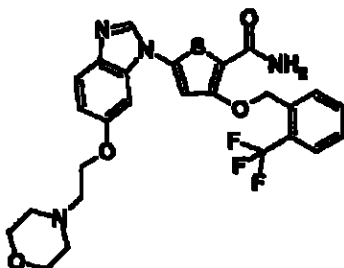
5-(5-(Metiloxi)-6-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil]fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxamida



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.87-7.63 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.73 (t, J = 5.9 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 577 (m+1).

EJEMPLO 138

5-[6-(2-Morfolin-4-etiloxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil]bencil]oxi)-2-carboxamida

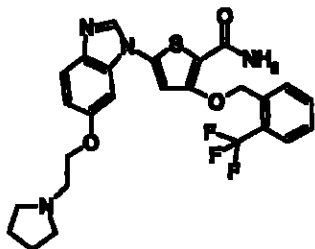


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.65 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.01 Hz, J = 8.79 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.58 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 5.58 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 547 (m+1).

EJEMPLO 139

10 5-[6-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)bencilloxi]tlofen-2-carboxamida

15



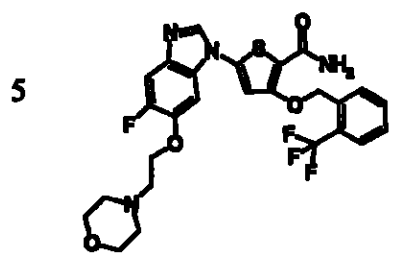
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.11 Hz, 8.70 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.58 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.57 (br s, 4H), 1.70 (br s, 4H). MS (ES+, m/z) 531 (m+1).

20

25

EJEMPLO 140

5-[5-Fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[(2-(trifluorometil)bencil)oxi]tlofen-2-carboxamida



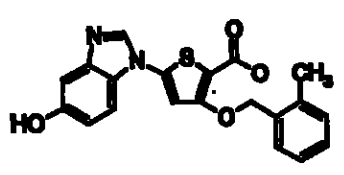
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(s, 1H), 7.85- 7.63 (m, 7H), 7.43 (d, J= 7.48 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.23 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.43 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 5.64 Hz, 2H). MS (ES+, m/z) 565 (M+1).

10

EJEMPLO 141

Acido 5-(5-Hidroxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[(2-metilbencil)oxi]-tlofen-2-carboxílico

15



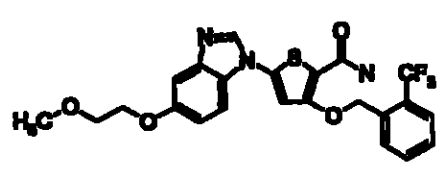
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.64(s, 1H); 7.69-7.63 (m, 2H); 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.24-7.18 (m, 5H); 5.37 (s, 2H); 2.43 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 380 (M+).

20

EJEMPLO 142

5-[5-(2-Metoxietoxi)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[(2-(metilbencil)bencil)oxi]tlofen-2-carboxamida

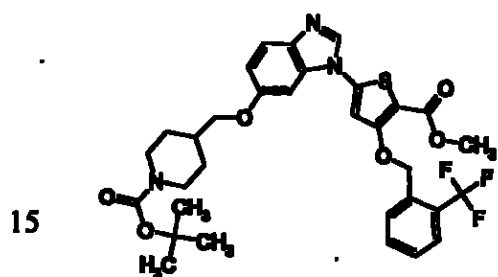
25



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H); 7.83-7.78 (m, 2H); 7.73 (t, J = 7.1 Hz, 1H); 7.65-7.59 (m, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.10 (dd, J = 2.2, 4.7 Hz, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.20-4.18 (m, 2H); 3.80-3.78 (m, 2H); 3.44 (s, 3H). MS (ES⁺, m/z) 491 (M⁺).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 29

4-([{1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-([{2-(trifluorometil)fenil]metil}oxi)-2-tienil]-1H-benzimidazol-6-il}oxi)metil]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo

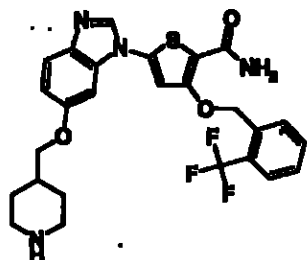


Se disolvieron 5-(6-hidroxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-fenil]metil)-oxi)-2-tiofencarboxilato de metilo (0.150 g, 0.335 mmoles) y 4-([{(4-metilfenil)sulfonil}oxi)metil]-1-piperidinecarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0.161 g, 0.436 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida con agitación. Se agregó carbonato de cesio (0.164 g, 0.503 mmoles) en una sola porción, y la reacción se calentó a 60°C con un baño de aceite. La reacción se agitó a esta temperatura por siete horas y se enfrió a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con salmuera, y las capas acuosas

combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea para dar 0.186 g (86%) de 4-[(1-[5-
 5 [(metiloxi)carbonil]-4-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tienil]-1H-bencimidazol-6-il)oxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 6.5$
 10 Hz, 1H), 3.82 (s, 3 H), 2.78 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.87-1.76-(m, 2H), 1.43, (s, 9H), 1.84-1.12 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 646 ($m+1$).

EJEMPLO 143

15 5-{6-[(4-Piperidinil)metil]oxi}-1H-bencimidazol-1-il}-3-([2-(trifluorometil)fenil]-metiloxi)-2-tiofencarboxamida



20

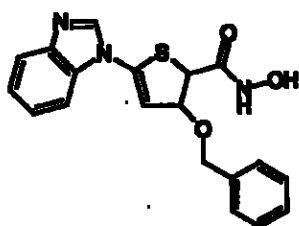
Se disolvió 4-[(1-[5-[(metiloxi)carbonil]-4-([2-(trifluorometil)-
 fenil]metil)oxi)-2-tienil]-1H-bencimidazol-6-il)oxi)metil]-1-
 piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 7 ml de metanol con
 agitación. Se agregaron 4 ml de HCl concentrado y la solución se
 25 calentó a 45°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró al vacío para dar 0.0866 (87%) de 5-{6-[(4-Piperidinilmetil)oxi]-1H-bencimidazol-1-il}-3-([2-(trifluorometil)fenil]-metiloxi)-2-tiofencarboxamida como su sal de HCl. Para el análisis ¹HNM NMR se agregó Na₂CO₃ sólido al tubo de NMR para la base libre de la muestra *in situ*. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 2.93 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.27-1.05 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 531 (m+1).

EJEMPLO 144

5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benciloxi)-N-hidroxitiofen-2-carboxamida

15

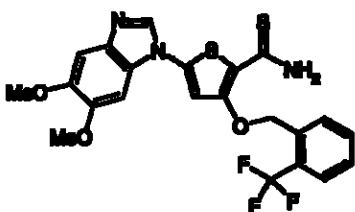


A una solución enfriada (0°C) de ácido 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benciloxi)tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0.28 mmoles) en 2.0 ml de clorometano se agregó dimetilformamida (22 microlitros, 0.28 mmoles) seguido por un 2.0M de solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (310 microlitros, 0.61 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos, después se agregó a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (78 mg, 1.12 mmoles) y trietilamina (233

microlitros, 1.67 mmoles) en 85:15 de tetrahidrofurano/H₂O (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se vació en 1M de HCl y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración seguidas por HPLC PREP (30- a -70% de acetonitrilo/H₂O con ácido fórmico al 0.1%) dio 5-(1H-bencimidazol-1-il)-3-(benciloxi)-N-hidroxitiofen-2-carboxamida como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.89-8.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 5.30 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 365 (m+1).

EJEMPLO 145

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-bencil]oxi)tiofen-2-carboxamida



A una solución de 5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tiofen-2-carboxamida (50 mg, 0.10 mmoles) en 1.5 ml de 1,4- dioxano se agregó el Reactivo de Lawesson (32 mg, 0.08 mmoles). Esta reacción se calentó a 80°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó Reactivo de Lawesson adicional (32 mg, 0.08 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La

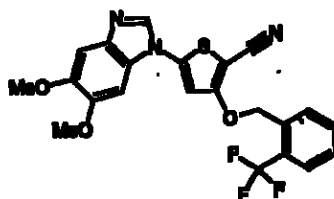
reacción se vació en 1M de HCl acuoso y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración seguidas por HPLC PREP de fase inversa (30-a70% de acetonitrilo/H₂O con ácido fórmico al 0.1%) dio
5 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]-oxi]tíofen-2-carbotioamide como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 493 (m+1).

10

EJEMPLO 146

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi]tíofen-2-carbonitrilo

15

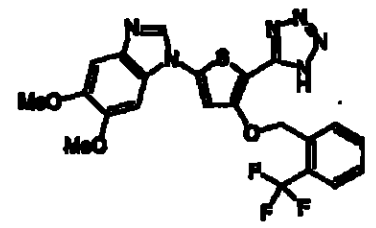


A una solución de 5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-(trifluorometil)bencil]oxi]tíofen-2-carboxamida (150 mg, 0.31 mmoles)
20 en 2 ml de diclorometano se agregó cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolino (120 mg, 0.71 mmoles) y ácido trifluoroacético (50 microlitros, 0.65 mmoles). A esta solución se agregó trietilamina (200 microlitros, 1.44 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 horas, después se agregó cloruro 2-cloro-1,2-dimetilimidazolino adicional
25 (120 mg, 0.71 mmoles) y ácido trifluoroacético (50 microlitros, 0.65

mmoles), seguido por trietilamina (200 microlitros, 1.44 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas, después se vació en H₂O y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl al 5% acuoso, NaHCO₃ acuoso (saturado), salmuera, y se
 5 secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración, seguidas por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con 40 a 95% de EtOAc/gradiente de hexano) dio 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-
 10 11)-3- $\{[2-(\text{trifluorometil})-\text{bencil}]\text{oxi}\}$ tiofen-2-carbonitrilo (66 mg, 46%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.51Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 459 (m+1).

EJEMPLO 147

15 **5,6-Dimetoxi-1-(5-(1H-tetrazol-5-il)-4- $\{[2-(\text{trifluorometil})-\text{bencil}]\text{oxi}\}$ tien-2-il)-1H-bencimidazol**



20

A un matraz de reacción de Microondas Smithcreator se agregó 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3- $\{[2-(\text{trifluorometil})-\text{bencil}]\text{oxi}\}$ tiofen-2-carbonitrilo (53 mg, 0.11 mmoles), azida de sodio (20 mg, 0.31 mmoles), cloruro de amoniaco (16 mg, 0.31 mmoles) y 2.0
 25 ml de dimetilformamida. El matraz de reacción se selló y se calentó a

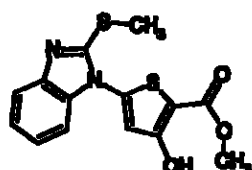
120°C durante 20 minutos en Microondas Smithcreator. El matraz de
reacción se enfrió a temperatura ambiente, se abrió y se agregó
azida de sodio adicional (20 mg, 0.31 mmoles) y cloruro de amonio
(16 mg, 0.31 mmoles). El matraz se selló y se calentó a 120°C
5 durante 10 minutos en el microondas, después se enfrió a
temperatura ambiente y se abrió. La mezcla se vació en NaHCO₃
acuoso (saturado) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La
filtración y la concentración seguidas por HPLC PREP de fase
inversa (30 a 70% de acetonitrilo/H₂O con ácido fórmico al 0.1%)
10 dieron 5,6-Dimetoxi-1-(5-(1H-tetrazol-5-il)-4-([2-(trifluorometil)-
bencil]oxi)tlen-2-il)-1H-benzimidazol (25 mg, 43%) como un sólido
blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.87
Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H),
5.57 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 502 (m+1).

15

EJEMPLO INTERMEDIARIO 30

3-Hidroxi-5-[2-(metililo)-1H-benzimidazol-1-il]tlofen-2-carboxilato de metilo

20



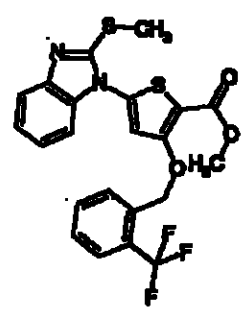
Una mezcla de 2-(metililo)-1H-benzimidazol (5.0 g, 25.9
mmoles) y 2-cloro-3-oxo-2,3-dihidrotiofen-2-carboxilato de metilo
(8.53 g, 51.9 mmoles) se disolvió en 100 ml de cloroformo y 12 ml de
25 ácido acético glacial. Se agitó a temperatura ambiente durante 72

horas. La mezcla de reacción se vació en un túnel separador
conteniendo 150 ml de diclorometano, se lavó con dos porciones de
100 ml de agua destilada. Las capas acuosas combinadas se
extraieron con tres porciones de 100 ml de diclorometano. Se lavaron
5 las capas orgánicas combinadas con tres porciones de 100 ml de
agua destilada. Se disolvió el residuo en diclorometano y metanol, y
se agregaron 35 g de gel de sílice. Después de la evaporación de los
volátiles bajo presión reducida, los sólidos pre-adsorbidos se
cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una
10 elución isocrática con 100% de diclorometano utilizando un cartucho
de gel de sílice RediSep (330 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se
combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-
Hidroxi-5-[2-(metililo)-1H-bencimidazol-1-il]tiofen-2-carboxilato de
metilo (4.75 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
15 9.77 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.30-7.26(m, 1H),
7.24-7.20 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). MS (ES+,
m/z) 321 (M+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 31

20 **5-[2-(metililo)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]-**
oxl}tiofen-2-carboxilato de metilo

25

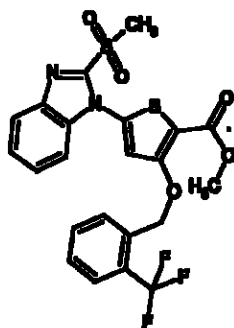


322

En una forma similar a la descrita para el Ejemplo 54, 3-Hidroxi-5-[2-(metilito)-1H-bencimidazol-1-il]tiofen-2-carboxilato de metilo (4.5 g, 14.0 mmoles) y 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)-benceno (3.36 g, 14.0 mmoles) dieron 5-[2-(metilito)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (5.99 g) como un sólido color canela. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.8-7.76 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 479 (M+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 32

5-[2-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo

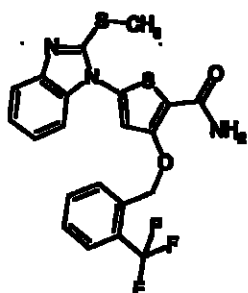


A una solución de 5-[2-(metilito)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]tiofen-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.31 mmoles) en 5 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%) (178 mg, 0.79 mmoles)

y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanquecino. Se disolvió en 100 ml de cloroformo y se vació la mezcla de reacción en un túnel separador. Se lavó con dos porciones de 50 ml de solución de NaHCO₃ acuosa saturada y con dos porciones de 50 ml de salmuera. La capa orgánicas se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite color olor. Se disolvió en 25 ml de diclorometano y se agregaron 500 mg de gel de sílice, seguido por evaporación de los volátiles bajo presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando acetato de etilo:hexanos (20:80) a acetato de etilo:hexanos (50:50) utilizando un cartucho de gel de sílice RediSep (12 g; ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-[2-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.91 (3, 3H), 3.50 (s, 3H)., MS (ES+, m/z) 511 (M+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 33

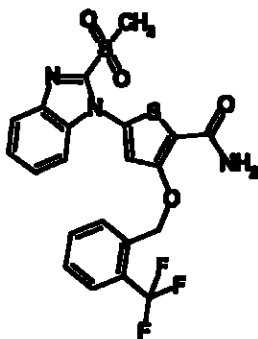
5-[2-(metiltio)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{[2-(trifluorometil)bencil]-oxi}tiofen-2-carboxamida



En una forma similar a la descrita para el Ejemplo 61, 5-[2-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]-tiofen-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0.343 mmoles) y 7N de NH₃ en metanol (10 ml, 70.0 mmoles) dio 5-[2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]tiofen-2-carboxamida (136 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84-7.75 (m, 4H), 7.657.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.87 (bs, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.70 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 464 (M+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 34

5-[2-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi]tiofen-2-carboxamida



A una solución de 5-[2-(metiltio)-1H-benzimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]tiofen-2-carboxamida (1.25 g, 2.69 mmoles) en 50 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%) (1.86 g, 8.29 mmoles) y se

agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanquecino. Se disolvió en diclorometano y metanol, se agregaron 10.0 g de gel de sílice, seguido por la evaporación de los volátiles bajo presión reducida.

5 Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando un cartucho de gel de sílice RediSep (40 g, ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-[2-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-[[2-(trifluorometil)benzyl]oxi]-

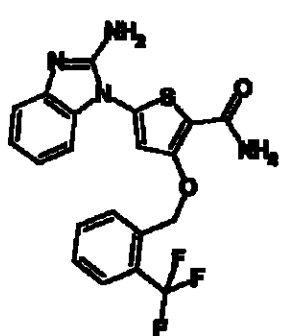
10 tiofen-2-carboxamida (869 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.87 (m, 1H), 7.76-7.74(m, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (bs, 1H), 5.69 (bs, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.51 (s, 3H): MS (ES+, m/z) 496 (M+1).

15

EJEMPLO 148

5-(2-Amino-1H-benzimidazol-1-yl)-3-[[2-(trifluorometil)benzyl]oxi]-tiofen-2-carboxamida

20



25

En un tubo sellado, se calentó una mezcla de 5-[2-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-1-yl]-3-[[2-(trifluorometil)benzyl]oxi]-tiofen-2-carboxamida (410 mg, 0.827 mmoles) en 7N de NH₃ en metanol (20 ml, 140 mmoles) a 80°C durante 24 horas. La mezcla de

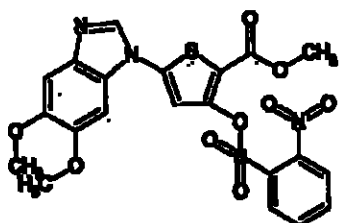
reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró el precipitado sobre un túnel de fritura de vidrio. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 180 mg de un residuo sólido, el cual se disolvió en metanol y diclorometano. Se agregaron 250 mg de gel de sílice, seguido por evaporación de los volátiles bajo presión reducida. Los sólidos pre-adsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando diclorometano:metanol (100:0) a diclorometano:metanol (85:15) utilizando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g, ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-(2-Amino-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida (25 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (bs, 1H), 5.47 (s, 2H). MS (ES+, m/z) 433 (M+1).

Método B. En un tubo sellado, se hizo reaccionar 5-[2-(metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}-tiofen-2-carboxilato de metilo en 7N de NH₃ en metanol para dar 5-(2-Amino-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida.

EJEMPLO 149

5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-{[(2-nitrofenil)sulfonil]}-

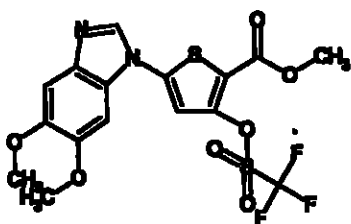
oxi}tlofen-2-carboxilato de metilo



5 A una solución de 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-hidroxitlofen-2-carboxamida (170 mg, 0.50 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.12 ml, 0.70 mmoles) en 5 ml de diclorometano se agregó cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (130 mg, 0.60 mmoles). La solución se agitó 1 hora, en cuyo momento se agregaron 5g de gel
10 de sílice. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y los sólidos preabsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando hexanos:acetato de etilo (80:20) a hexanos:acetato de etilo (0:100) utilizando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g, ISCO). Las fracciones
15 apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[2-nitrofenil)sulfonyl]oxi}tlofen-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.98 (s,
20 3H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 520 (m+1).

EJEMPLO 150

5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[[trifluorometil)sulfonyl]-oxi}tlofen-2-carboxilato de metilo

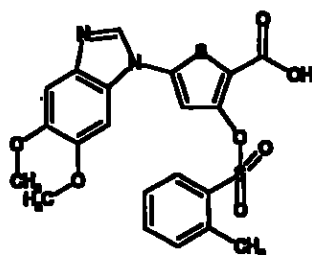


25

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 30. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 467 (m+1).

EJEMPLO 151

Acido 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]oxi}tiofen-2-carboxílico



15

A una solución de 5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[trifluorometil)sulfonil]oxi}tiofen-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.20 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano se agregó 0.1N de NaOH (2 ml, 0.20 mmoles). La solución se agitó durante 1 hora, momento en el cual la solución se neutralizó a través de la adición de 0.1N de HCl (2 ml, 0.20 mmoles) y se precipitó un sólido blanco. La filtración al vacío dio Acido 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]oxi}tiofen-2-carboxílico (7 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz,

25

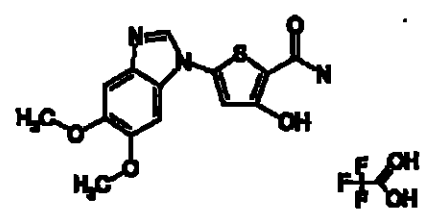
1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 7.1Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 475 (m+1).

5

EJEMPLO 152

Trifluoroacetato de 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxamida

10



15

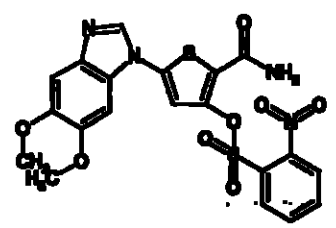
Se agregaron a 5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(4-metoxibencil)oxi]tiofen-2-carboxamida (400 mg, 0.91 mmoles) 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución roja brillante se agitó durante 10 minutos, en cuyo tiempo se agregaron 20 ml de éter, y se precipitó una solución de color rosa. La filtración al vacío dio Trifluoroacetato de 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxamida (300 mg) como un sólido de color rosa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 320 (m+1).

20

EJEMPLO 153

2-Nitrobensulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tlen-3-ilo

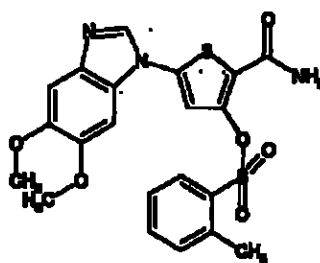
25



A una solución de Trifluoroacetato de 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-hidroxitiofen-2-carboxamida (44 mg, 0.10 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.058 ml, 0.33 mmoles) en 2 ml de diclorometano se agregó cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (24 mg, 0.11 mmoles). La solución se agitó durante 3 horas, en cuyo tiempo se agregaron 2 g de gel de sílice. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y los sólidos preabsorbidos se cargaron en un cartucho de carga sólida y se sometieron a una elución gradiente utilizando acetato de etilo (100%) a acetato de etilo:metanol (80:20) utilizando un cartucho de gel de sílice RediSep (4 g, ISCO). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-nitrobencensulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-il (37 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.22-7.93 (m, 4H), 7.80 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 505 (m+1).

EJEMPLO 154

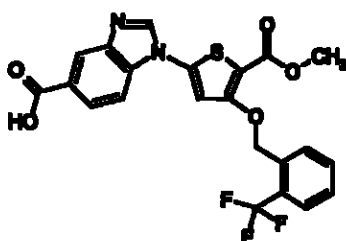
2-Metilbencensulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-il



Se preparó 2-metilbencensulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-ilo utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para la preparación de 2-nitrobencensulfonato de 2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-ilo excepto que se utilizó cloruro de 2-metilsulfonilo en vez de cloruro de 2-nitrobencensulfonilo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.79, (br s, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.7, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 474 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 35

Acido 1-(5-(Metoxycarbonil)-4-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}-tien-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



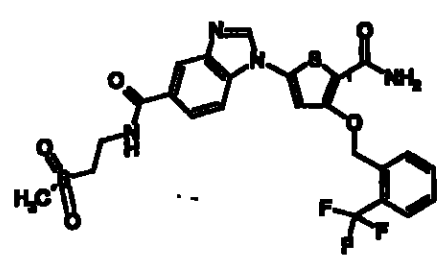
A una solución de 1-(5-(metoxycarbonil)-4-{[2-(trifluorometil)bencil]oxi}-tien-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de vinilo (500 mg, 0.97 mmoles) en 3.0 ml de tetrahidrofurano se agregó morfolina (179 microlitros, 2.04 mmoles) seguido por

tetraquis(trifenilfosfino)-paladio(0) (56 mg, 0.05 mmoles). La
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después se
vació en 0.5 M de HCl acuoso y acetato. La capa orgánica se lavó
con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la
5 concentración dieron Acido 1-(5-(Metoxycarbonil)-4-{{2-(trifluorometil)
bencil}oxi}-tien-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (455 mg, 98%)
como un sólido color canela. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02
(b, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.60 y 1.46 Hz, 1H),
7.92-7.98 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H), 5.51 (s,
10 2H), 3.78 (s, 3H). MS (ES+, m/z) 476 (m+1).

EJEMPLO 155

1-(5-Aminocarbonil)-4-{{2-(trifluorometil)bencil}oxi}tien-2-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

15



20 A una solución de ácido 1-(5-(Metoxycarbonil)-4-{{2-(trifluorometil)bencil}oxi}-tien-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (35
mg, 0.073 mmoles), 2-(metilsulfonil)etanamina (14 mg, 0.11 mmoles)
y diisopropiletilamina (35 microlitros, 0.20 mmoles) en 1.0 ml de
dimetilformamida se agregó hexafluorofosfato de [O-(7-
25 azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (35 mg, 0.092

mmoles). La reacción se agitó durante 12 horas, después se vació en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y la concentración dieron 5-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)carbonil]-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tiofen-2-carboxilato de metilo (40 mg, 95%) como un aceite café claro. El aceite se agitó como una solución en 7M de amoniaco en metanol (10 ml, 70 mmoles), a 80°C en un tubo de presión con paredes de vidrio delgadas, sellado durante 16 horas.

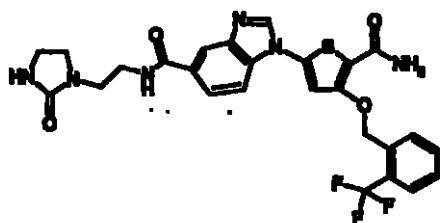
La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó a través de HPLC PREP de fase inversa (gradiente 10-90% de acetonitrilo/ H_2O con ácido fórmico al 0.1%) para dar 1-(5-Aminocarbonil)-4-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tlen-2-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (23 mg, 55%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.60 y 1.28 Hz, 1H), 7.70-7.89 (m, 6H), 7.65 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.79 (b, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.71 (q, J = 6.41 Hz 2H), 3.41 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H). MS (ES^+ , m/z) 566 ($m+1$).

20

EJEMPLO 156

1-(5-Aminocarbonil)-4-([2-(trifluorometil)bencil]oxi)tlen-2-il)-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

25

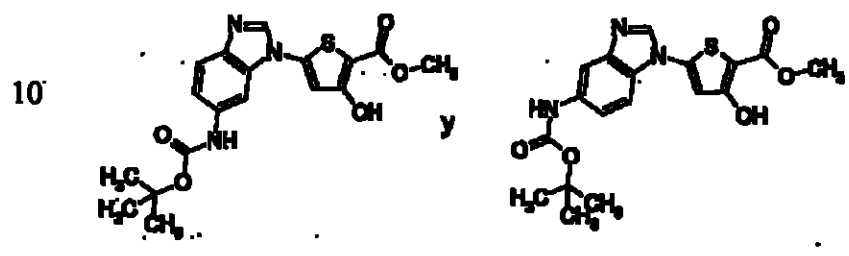


A una solución de ácido 1-(5-(Metoxycarbonil)-4-
5 (trifluorometil)bencil]oxi)-tlen-2-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
(112 mg, 0.23 mmoles), 1-(2-aminoetil)-2 ona (85 mg, 0.35 mmoles)
y diisopropiletilamina (110 microlitros, 0.62 mmoles) en 2.0 ml de
dimetilformamida se agregó hexafluorofosfato de [O-(7-
azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (115 mg, 0.30 mmoles).
10 La reacción se agitó durante 2 horas, después se vació en acetato de
etilo y se lavó con HCl acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso saturado,
agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la
concentración dieron 5-[5-([2-(2-oxoimidazolidin-1-il) etil]amino)-
carbonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)-bencil]oxi)-
15 tiofen-2-carboxilato de metilo crudo (128 mg, 95%) como un sólido.
El sólido se agitó como una solución en 7M de amoniaco en metanol
(10 ml, 70 mmoles) a 80°C en un tubo de presión con paredes de
vidrio delgadas, sellado durante 16 horas. La reacción se enfrió a
-10°C y se agregó éter dietílico frío. La lechada resultante se filtró,
20 lavando los sólidos con éter dietílico frío. Los sólidos después se
secaron bajo vacío para dar 1-(5-Aminocarbonil)-4-([2-
(trifluorometil)bencil]oxi)tien-2-il)-N-[2-(oxoimidazolidin-1-il)etil]-1H-
bencimidazol-5-carboxamida (53 mg, 44%) como un sólido blanco. ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.49 Hz, 1H),
25 8.28 (s, 1H), 7.70-7.94 (m, 7H), 7.65 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.79 (b,

1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.36-3.44 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 4H).
MS (ES+, m/z) 572 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 36

5 **5-{6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo y 5-{5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-3-hidroxitlofen-2-carboxilato de metilo**



Los compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2A. MS (ES-, m/z) 388 (m-1).

15

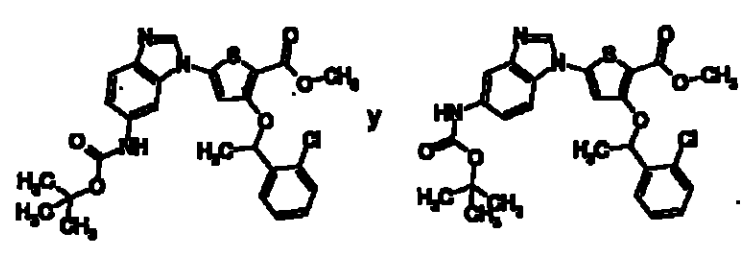
20

EJEMPLO INTERMEDIARIO 37

25 **5-{6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo y 5-{5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-3-[1-(2-**

clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo

5



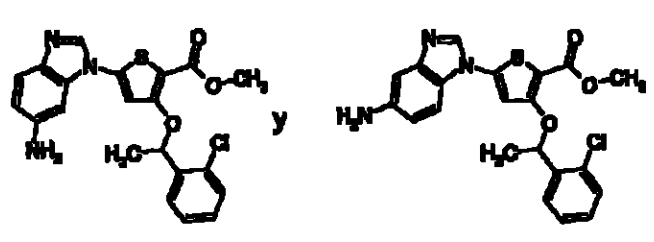
Los compuestos se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57 o el Ejemplo Intermediario 21. MS (ES+, m/z) 428 (m+1).

10

EJEMPLO INTERMEDIARIO 38

5-(6-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo y 5-(5-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo

15



Una mezcla regioisómerica de 5-(6-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo y 5-(5-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo (0.610 g, 1.57 mmoles) se disolvió en 20 ml de diclorometano con agitación. Se agregaron 6 ml de ácido trifluoroacético mediante una jeringa. La reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura

20

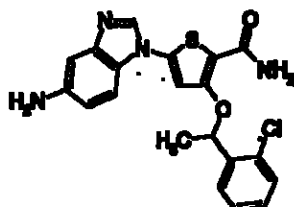
25

ambiente y la reacción después se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con bicarbonato. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de cromatografía de vaporización instantánea dio 0.1915 g (39%) de 5-(6-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tiofen-2-carboxilato de metilo y 0.1182 (24%) de 5-(5-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tiofen-2-carboxilato de metilo. Datos para (6- NH_2): Datos para (6- NH_2): ^1H NMR (400 MHz, $-\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.30 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 428 ($m+1$). Data for (5- NH_2): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.96 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.05 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 428 ($m+1$).

20

EJEMPLO 157**5-(5-Amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi] tiofen-2-carboxamida**

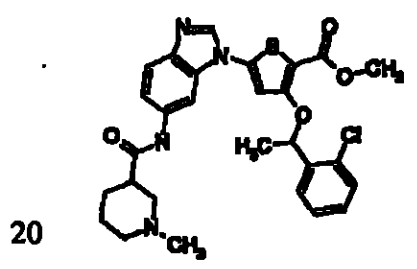
25



Se preparó 5-(5-Amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi] tiofen-2-carboxamida a partir de 5-(5-Amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tiofen-2-carboxilato de metilo utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61, excepto que se utilizó 7M de NH₃ en MeOH en lugar de 2M de NH₃ en MeOH. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (bs, 2H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 413 (m+1).

EJEMPLO INTERMEDIARIO 39

3-[1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(6-[(1-metilpiperidin-3-il)carbonil]amino)-1H-benzimidazol-1-il)tiofen-2-carboxilato de metilo



Una solución de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-3-carboxílico (63 mg, 0.35 mmoles), HATU (133 mg, 0.35 mmoles) y diisopropiletilamina (0.12 ml, 0.70 mmoles) en 3 ml de DMF se agregó a una solución agitada de 5-(6-Amino-1H-benzimidazol-1-il)-

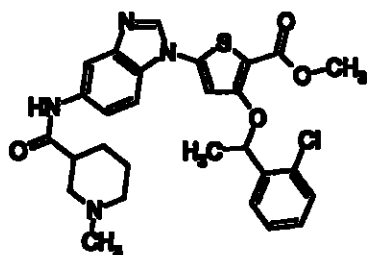
3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tlofen-2-carboxilato de metilo (149 mg, 0.35 mmoles) en 3 ml de DMF. La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con agua. La
 5 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna para producir 3-[1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(6-[[1-metilpiperidin-3-il)carbonil]amino]-1H-bencimidazol-1-il)tlofen-2-carboxilato de metilo (123 mg, 64%). Datos: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.83 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (bs, 2H), 2.86 (bs, 2H), 2.52 (bs, 3H), 1.90 (bs, 4H), 1.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ES+, m/z) 553 (m+1).

15

EJEMPLO INTERMEDIARIO 40

3-[1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(5-[[1-metilpiperidin-3-il)carbonil]amino]-1H-bencimidazol-1-il)tlofen-2-carboxilato de metilo

20



25

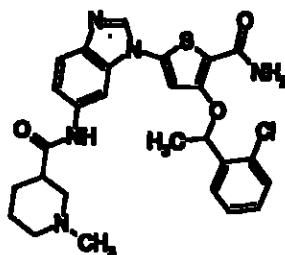
se preparó utilizando un procedimiento similarmente descrito en el Ejemplo Intermediario 39. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (bs, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.82 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s,

3H), 3.04 (bs, 2H), 2.85 (bs, 2H), 2.48 (bs, 3H), 1.99 (bs, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ES-, m/z) 551 (m-1).

EJEMPLO 158

5 **3-[1-(2-clorofenil)etoxi]-5-(6-[[1-(1-metilpiperidin-3-
II)carbonil]amino}-1H-benzimidazol-1-il)tiufen-2-carboxamida**

10



El compuesto se preparó utilizando un procedimiento
similarmente descrito en el Ejemplo Intermediario 61, excepto que se
utilizó 7M de NH₃ en MeOH en lugar de 2M de NH₃ en MeOH. ¹H
15 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H),
7.84 (bs, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 4H), 7.30 (s, 1H),
7.11 (bs, 1H), 5.94 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.75-2.71
(m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.93-
1.79 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.53-1.38
20 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 538 (m+1).

EJEMPLO 159

Ejemplos Biológicos

I. Ensayo para la Inhibición de PLK1

25 A. **Preparación del dominio de cinasa PLK etiquetada His N-**

terminal 6x.

El dominio de cinasa PLK etiquetado His N-termina 6x (aminoácidos 21-346 precedidos por MKKGHHHHHD) SEC ID. No. 1, se preparó a partir de células T infectadas por baculovirus bajo el control del promotor de polihedrina. Todos los procedimientos se llevaron a cabo a 4°C. Las células se lisan en 50 mM de HEPES, 200 mM de NaCl, 50 mM de Imidazol, 5% glicerol; pH 7.5. El homogenato se centrifugó a 14K rpm en un rotor SLA-1500 durante 1 hora y el sobrenadante se filtró a través de un filtro de 1.2 micras. El sobrenadante se cargó en una columna de Sepharosa de quelatación de Níquel (Amersham Pharmacia) y se lavó con regulador de pH de lisis. La proteína se eluyó utilizando 20%, 30%, y 100% de regulador de pH B, los pasos del regulador de pH B fueron 50 mM de HEPES, 200 mM de NaCl, 300 mM de Imidazol, 5% de glicerol; pH 7.5. Las fracciones conteniendo PLK se determinaron a través de SDS-PAGE. Las fracciones conteniendo PLK fueron diluidas cinco veces con 50 mM de HEPES, 1 mM DTT, 5% glicerol; pH 7.5, después se cargaron en una columna de Sepharosa SP (Amersham, Pharmacia). Después de lavar la columna con 50 mM de HEPES, 1 mM de DDT, 5% de glicerol; pH 7.5, PLK se concentró utilizando una membrana de línea divisora de peso molecular de 10 kDa y después se cargó en una columna de filtración (Amersham Pharmacia) de gel Superdex 200 en 25 mM de HEPES, 1 mM de DTT, 500 mM de NaCl, 5% de glicerol; pH 7.5. Las fracciones conteniendo el PLK se determinaron a través de SDS-PAGE. El PLK se agrupó, se alicuotó y se almacenó a -80°C.

Las muestras fueron cualitativamente controladas utilizando espectrometría de masas, secuenciación N-terminal, y análisis de aminoácido.

B. Los Inhibidores +/- de la actividad de la enzima se determinó como sigue:

Los compuestos se agregaron a una placa (1 μ l en 100% de DMSO). DMSO (2% final) y EDTA (55.5 Mm final) se utilizaron como controles.

La reacción Mix A se preparó como sigue a 4°C:

10 Reacción Mix A (Mix de substrato):

25 mM HEPES, pH 7.2

15 mM de $MgCl_2$

2 μ M de ATP

0.1 μ Cl/cavidad ^{33}P - γ ATP (10 Ci/mMoles)

15 2 μ M de substrato de péptido (Biotina-Ahx-SFNDTLDFD)

SEC ID No. 2.

La reacción Mix B se preparó como sigue a 4°C:

Reacción Mix B (Mix de enzima):

25 mM HEPES, pH 7.2

20 15 mM de $MgCl_2$

0.15 mg/ml de BSA

2 mM de DTT

2-10 nM del dominio de cinasa PLK1.

La Reacción Mix A (20 μ l) se agregó por cavidad. La reacción
25 Mix B (20 μ l) se agregó por cavidad. Se incubaron 15 horas a

temperatura ambiente. La reacción enzimática se detuvo con 175 µl de mezcla de perlas SPA/EDTA (29 mM de EDTA, 2.5 mg/ml de SPA recubierto con estreptavidina en PBS de Dulbecco Estándar (sin Mg²⁺ y Ca²⁺), 60 µM de ATP). Las placas se sellaron de forma giratoria (después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente) a 1,000 x g durante 7 minutos o reposo durante la noche, después las placas se contaron en un contador Packard TopCount durante 30 segundos/cavidad.

C. Resultados

Los datos obtenidos se reportan en el Cuadro 1 siguiente. En el Cuadro 1, +=pIC50 <5; ++ = pIC50 5-7; +++ = pIC50>7.

II. Ensayo de Inhibición de Crecimiento en Azul de Metileno

Se cultivaron fibroblastos de la piel de la nuca Humanos normales (HFF) y líneas de célula de cáncer de colon humano (HCT116, RKO), pulmón (H460), próstata (PC3), y de tumor de pecho (MCF7) en DMEM de alta glucosa (Life Technologies) conteniendo 10% de suero de bovino fetal (FBS) a 37°C en un incubador de aire al 90% humificado con CO₂ al 10%. Las células se cosecharon utilizando tripsina/EDTA, se contaron utilizando un hemocitómetro, y se colocaron en placas en 100 µl del medio apropiado, a las siguientes densidades, en una placa de cultivo de 96 cavidades (Falcon 3075):

HFF	5,000	células/cavidad,	HCT16	3,000
células/cavidad,	RKO	2,500	células/cavidad,	H460
células/cavidad,	PC3	8,000	células/cavidad,	MCF7
				4,000

células/cavidad. Al día siguiente, los compuestos se diluyeron en DMEM conteniendo 100 µg/ ml de gentamicina, a una concentración final del doble de la requerida, de soluciones de abastecimiento de 10 mM en DMSO. Se agregaron 100 µl/cavidad de estas diluciones a 100 µl del medio actualmente en las placas de cultivo. El medio conteniendo 0.6% de DMSO se agregó a las cavidades de control. Los compuestos diluidos en DMEM se agregaron a las líneas de células. La concentración final de DMSO en las cavidades fue de 0.35. Las células se incubaron a 37°C, 10% CO₂ durante 3 días. El medio se removió a través de aspiración. La biomasa de las células se estimó mediante la tinción de células con 90 µl por cavidad con azul de metileno (Sigma M9140, 0.5% en 50:50 de etanol:agua), y la incubación fue a temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos. La tinción se removió y las placas se enjuagaron bajo una corriente suave de agua, y se secaron al aire. Para liberar el colorante de las células, se agregaron 100 µl de solución de solubilización (1% de sarcosina de N-lauroilo, sal de sodio, Sigma L5125, en PBS), y las placas se agitaron ligeramente durante alrededor de 30 minutos. La densidad óptica a 620 nm se midió en un lector de microplacas. El porcentaje de inhibición del crecimiento de las células se calculó con relación a las cavidades de control tratadas con vehículo. La concentración del compuesto que inhibe 50% del crecimiento de la célula (IC₅₀) se interpoló utilizando regresión no lineal (Levenberg-Marquardt) y la ecuación, $y = V_{max} * (1 - (x / (K + x))) + Y2$, en donde "k" es igual a IC₅₀. Los datos obtenidos se

reportan en el Cuadro 1 siguiente. En el Cuadro 1, + = 10->30 uM; ++ = 1-10 uM: +++ = <1 uM.

CUADRO 1

Ej.	pIC50 PLK Prom. Inhibición de Enzima	Línea de célula MeB	IC50 (µM)
4	+++		
13	+++		
14	+++		
15	+++		
34	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
35	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

39	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
61	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
62	+++	H460	+++
		HM 16	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	+++
63	+++	H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PO	++
		RKO	+++
64	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++

5

10

15

20

25

65	+++	H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	+++
66	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
67	+++	H460	+
		HM 16	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
68	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
69	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

70	+++	H480	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
71	+++	H480	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
72	+++	H480	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	
74	+++	H480	++
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
75	+++	H480	+
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

76	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
77	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PO	+
		RKO	+
78	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PO	+
		RKO	+
79	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
80	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

83	++		
84	+++		
85	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
86	+++		
87	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	
88	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	+
89	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++

90	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
91	+++	A549	+++
		H460	+++
		HM 16	+++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
92	+++	H460	+++
		HCT11	+
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
93	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

5

10

15

20

25

94	+++	H480	++
		HM 16	++
		HFF	++
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++
95	+++	H480	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
96	+++	H480	++
		HM 16	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
97	+++	H480	++
		HCT116	++
		HFF	++
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++

353

5

10

15

20

25

98	++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++
99	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
100	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
101	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RK	+++

102	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	
103	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
104	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	
105	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7 I	++
		PC3	+
		RKO	++

5.

10

15

20

25

355

5

10

15

20

25

106	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
107	+++	A549	+++
		H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	++
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	+++
108	+++	A549	+++
		H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	
109	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

110	+++	H460	++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	+++
111	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++
112	++	H460	++
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
113	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

114	++	H460	+
		HM 16	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
115	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
116	+++	H460	+++
		HCT116	++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	+++
117	+++	H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
118	+++	H460	+
		HCT116	++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	+++

5

10

15

20

25

119	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
120	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	+++
121	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
122	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++

5
10
15
20
25

360

127	+++	A549	+++
		H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
128	++	H460	++
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
129	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PO	+
		RKO	+
130	++	H460	+
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++

5

10

15

20

25

5.

10

15

20

25

131	++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
132	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
133	++	H460	+
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	++
134	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++

362

5

10

15

20

25

135	+++	H460	+++
		HM 16	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
136	+++	H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
137	+++	H460	++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	++
138	+++	H460	+++
		HCT116	++
		HFF	++
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	+++
139	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	+++

363

5

10

15

20

25

140	+++	H460	++
		HM 16	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	++
		RKO	+++
141	+++		
142	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
143	+++	A549	++
		H460	++
		HCT116	+++
		HFF	++
		MCF7	+++
		PC3	++
		RKO	+++
144	++		
145	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
146	++		

5

10

15

20

25

147	+++	H460	
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
148	++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	++
		PC3	+
		RKO	++
149	+++	H460	++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
150	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
151	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

5

10

15

20

25

152	++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
153	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
154	+++	A549	+++
		H460	+++
		HCT116	++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	+
		RKO	+++
155	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+

366

5

10

15

20

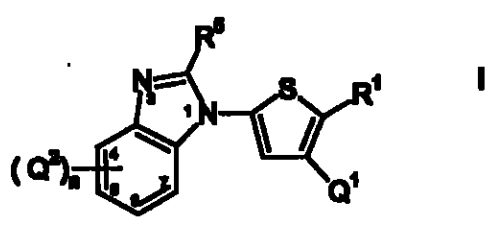
25

158	+++	H460	+
		HCT116	+
		HFF	+
		MCF7	+
		PC3	+
		RKO	+
157	+++	H460	+++
		HCT116	+++
		HFF	+
		MCF7	+++
		PC3	+++
		RKO	+++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

5



en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)OR⁸, -C(O)N(R⁷)-R²-OR⁸, -C(O)N(R⁷)-Ph, -C(O)N(R⁷)-R²-Ph, -C(O)N(R⁷)C(O)R⁸, -C(O)N(R⁷)CO₂R⁸, -C(O)N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)S(O)₂R⁸, -R₂-OR⁷, -R₂-O-C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(S)N(R⁷)-Ph, -C(S)N(R⁷)-R²-Ph, -R₂-SR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)N(R⁸)-Ph, -C(=NR⁷)N(R⁸)-R²-Ph, -R²-NR⁷R⁸, -CN, -OR⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂N(R⁷)-Ph, -S(O)₂N(R⁷)-R²-Ph, -NR⁷R⁸, N(R⁷)-Ph, -N(R⁷)-R²-Ph, -N(R⁷)-SO₂R⁸ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, -OH, -R²-OH, -O-alquilo, -R²-O-alquilo, -NH₂, -N(H)alquilo, -N(alquilo)₂, -CN y -N₃;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con un

substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, oxo, -OH, -R²-OH, -O-alquilo, -R²-O-alquilo, -NH₂, -N(H) alquilo, -N(alquilo)₂, -CN y -N₃;

Q¹ es un grupo de la fórmula: -(R²)_a-(Y¹)_b-(R²)_c-R³

5 a, b y c son el mismo o diferentes y son cada uno independientemente 0 ó 1 y por lo menos uno de a o b es 1;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

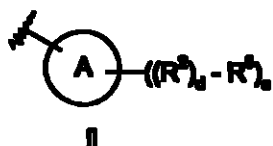
Q² es un grupo de la fórmula: -(R²)_{aa}-(Y²)_{bb}-(R²)_{cc}-R⁴ o dos grupos Q² adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, -OR⁷, -S(O)_rR⁷ y -NR⁷R⁸ y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que
15 tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

aa, bb y cc son el mismo o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

cada Y¹ y Y² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de -O-, -S(O)_r-, -N(R⁷)-,
20 -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-, -OC(O)N(R⁷)-,
-OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-,
-N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)-CO₂- y -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-;

cada R² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquileno, alquenileno
25 y alquinileno;

cada R^3 y R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$ y un grupo de la fórmula (ii):



10 en donde :

el anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arillo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, y un heteroarillo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S

cada d es 0 ó 1;

e es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^8 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, $-CH(OH)-R^2-OH$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2-R^2-Ph$, $-CO_2-R^2-Het$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^7$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^8$, $=O$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)Ph$, $-OC(O)Het$, $-OC(O)$

NR⁷R⁸, -O-R²-S(O)₂R⁷, -S(O)_fR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂Ph, -S(O)₂Het,
 -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)CO₂R⁸, -N(R⁷)-R²-CO₂R⁸, -N(R⁷)C(O)
 NR⁷R⁸, -N(R⁷)-R²-C(O)NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)Ph, -N(R⁷)C(O)Het,
 -N(R⁷)Ph, -N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)NR⁷-R²-NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Ph,
 5 -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-R²-Het, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -N(R⁷)-
 R²-S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

en donde Q¹ se define en donde b es 1 y c es 0, R³ no es
 halógeno, -C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸,
 -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)_fR⁷,
 10 -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

en donde Q² se define en donde bb es 1 y cc es 0, R⁴ no es
 halógeno, -C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸,
 -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)_fR⁷,
 -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno,
 alquilo, cicloalquilo, OR⁷, -S(O)_fR⁷, -NR⁷R⁸, -NHC(O)R⁷,
 -NHC(O)NR⁷R⁸, y -NHS(O)₂R⁷;

f es 0, 1, o 2; y

20 cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno
 independientemente se selecciona del grupo que consiste de H,
 alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

en donde R¹ es -CO₂CH₃ y n es 0, Q¹ no es -OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado
 fisiológicamente funcional del mismo.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$ y $-C(O)NR^7R^8$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CO_2R^7$ y $-C(O)NR^7R^8$.

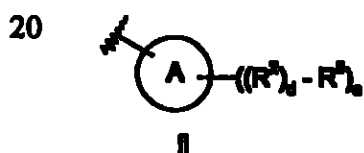
5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde b es 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Q^1 se define en donde b es 1 y Y^1 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$,
10 $-C(O)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-N(R^7)SO_2-$, y $-N(R^7)C(O)-$,

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde Q^1 se define en donde b es 1 y Y^1 se selecciona del grupo que consiste de $-O-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2-$, $N(R^7)SO_2-$, y $-N(R^7)C(O)-$,

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-6, en donde c es 1.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^3 se selecciona de grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alqunilo, y un grupo de la fórmula (II):

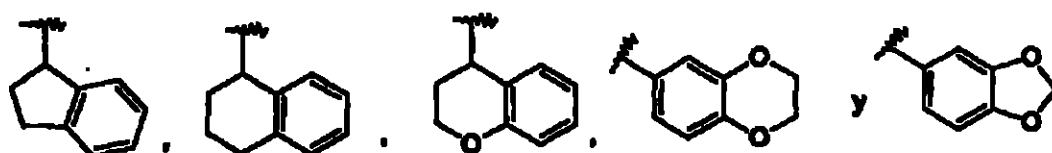


9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el
25 Anillo A se selecciona de arillo, heterociclo de 5-10 miembros que

tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y el Anillo A se selecciona de cicloalquilo, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, morfolina, piperidina, fenilo, naftilo, tiofeno, furano, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, imidazol, benzofurano, benciimidazol, piridilo,

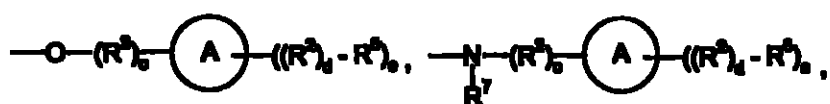
10



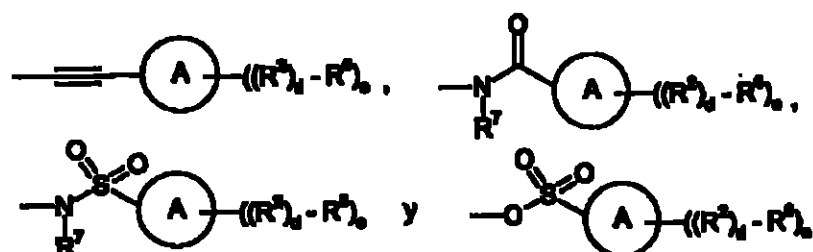
15

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde Q^1 se selecciona del grupo que consiste de

-OH, -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino,



20



25

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-11, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (II) y e es 0, 1, 2, o 3.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (II) y d es 0.

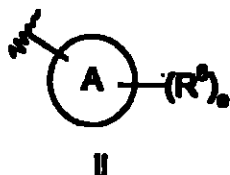
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^3 es un grupo de la fórmula (ii) y cada R^6 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquínilo, cicloalquilo, $-OR^7$, $-S(O)_rR^7$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$ y $-CN$.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde n es 0, 1, o 2.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde Q^2 se define en donde bb es 1 y Y_2 es $-O-$, $-S(O)_r-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-OS(O)_2-$, $-N(R^7)SO_2-$, $-N(R^7)C(O)-$, $N(R^7)CO_2-$, y $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde cc es 1.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde cada R^4 es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquínilo, $C(O)NR^7R^8$, $-OR^7$, $S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$ y $-CN$ y N_3 y un grupo de la fórmula (II):



5 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R^5 es H, halógeno, alquilo o $-NR^7R^8$.

20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)-bencil]oxi)tiofen-2-carboxamida;

10 5-(5-(Metiloxi)-6-([2-(4-metil-1-piperazinil)etil]oxi)-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxamida;

3-[1-(2-Clorofenil)etoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;

15 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-metilfenil)etoxi]tiofen-2-carboxamida;

5-(5-Amino-1H-bencimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tiofen-2-carboxamida;

20 5-{6-[(4-Piperidinil]metil]oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil-metil]oxi)-2-tiofencarboxamida;

5-(6-(Metiloxi)-5-{[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]oxi}-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxamida;

25 5-[6-([3-(Dimetilamino)propil]oxi)-5-(metiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil]oxi)-2-tiofencarboxamida;

- 5-(5-(Metiloxi)-6-[[2-(4-morfollinil)etil]oxi]-1H-bencimidazol-1-il)-3-([2-(trifluorometil)fenil]metil)oxi)-2-tiofencarboxamida;
- 5-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil) bencil] oxi} tiofen-2-carboxamida;
- 5 [5-[6-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
- 5-[5-Fluoro-6-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[2-(trifluorometil)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
- 5-[6-(Metilsulfonil)-1H-bencimidazol-1-il]-3-[[2-(trifluorometil)-bencil]oxi}-tiofen-2-carboxamida;
- 10 3-[(3-Bromopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
- 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometoxi)bencil]oxi}tiofen-2-carboxamida;
- 15 3-[[2-(Difluorometoxi)bencil]oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;
- 3-[(2-Cloropiridin-3-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
- 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-fluoropiridin-3-il)metoxi]tiofen-2-carboxamida;
- 20 3-[(2-Aminopiridin-4-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;
- 3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tiofen-2-carboxamida;
- 25 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi]

- tiofen-2-carboxamida;
3-[(3-Aminobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;
5-(6-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]-
5 oxi]tiofen-2-carboxamida;
3-[(2,6-Diclorobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;
3-[(2-Bromobencil)oxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)
tiofen-2-carboxamida;
10 5-(5,6-Dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[(2-formilbencil)oxi]
tiofen-2-carboxamida;
5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi] tiofen-
2-carboxamida;
5-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-[(2-nitrobencil)oxi]tiofen-2-
15 carboxamida;
5-(6-Metoxi-1H-bencimidazol-1-il)-3-[[2-(trifluorometil)
bencil]oxi]tiofen-2-carboxamida;
2-(Aminocarbonil)-5-(5,6-dimetoxi-1H-bencimidazol-1-il)tien-3-
ilo-2-metilbencenosulfonato,
20 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
fisiológicamente funcionales de los mismos.
21. Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con la
25 reivindicación 21, que comprende además un portador, diluyente o

excipiente farmacéuticamente aceptable.

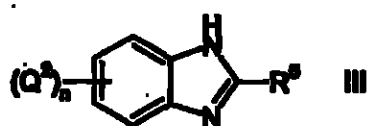
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende además un agente quimioterapéutico.

5 24. Un método para tratar una condición mediada por PLK en un animal, dicho método comprende la administración al animal de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

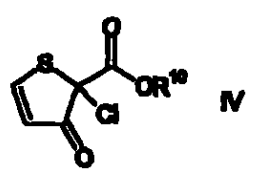
10 25. Un método para tratar un neoplasma susceptible en un animal, dicho método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho neoplasma susceptible se selecciona del grupo que consiste de
15 cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer endométrico, melanoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, carcinoma escamoso, carcinoma de la cabeza y cuello, y carcinoma esofágico.

27. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo
20 con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



25 con un compuesto de la fórmula (IV):



en donde R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de alquilo,
5 alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloaquenilo, y grupos protectores
de ácido carboxílico adecuados.

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, dicho
procedimiento además comprende el paso de convertir un compuesto
de la fórmula (I) a una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
10 derivado fisiológicamente funcional del mismo.

29. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 27-18 que además comprende el paso de convertir
un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a
15 otro compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, solvato o derivado fisiológicamente funcional
del mismo.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-20 para usarse en terapia.

20 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de una condición
mediada por PLK en un animal.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de un neoplasma
25 susceptible en un animal.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de una condición caracterizada por la inadecuada proliferación celular en un animal.

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-20 para uso en la inhibición de la proliferación de una célula.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en la inhibición de mitosis en una célula.

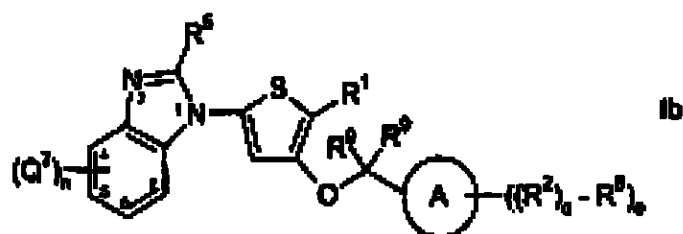
10 36. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por PLK en un animal.

37. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el
15 tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

38. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición caracterizada por la inadecuada proliferación celular.

20 39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un animal.

40. Un compuesto de la fórmula (Ib):



en donde:

- R^1 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)OR^8$, $-C(O)N(R^7)-R^2-OR^8$, $-C(O)N(R^7)-Ph$, $-C(O)N(R^7)-R^2-Ph$, $-C(O)N(R^7)C(O)R^8$, $-C(O)N(R^7)CO_2R^8$, $-C(O)N(R^7)C(O)NR^7R^8$, $-C(O)N(R^7)S(O)_2R^8$, $-R^2-OR^7$, $-R^2-O-C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(S)N(R^7)-Ph$, $-C(S)N(R^7)-R^2-Ph$, $-R^2-SR^7$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)N(R^8)-Ph$, $-C(=NR^7)N(R^8)-R^2-Ph$, $-R^2-NR^7R^8$, $-CN$, $-OR^7$, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2N(R^7)-Ph$, $-S(O)_2N(R^7)-R^2-Ph$, $-NR^7R^8$, $N(R^7)-Ph$, $-N(R^7)-R^2-Ph$, $-N(R^7)-SO_2R^8$ y Het;

Ph es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N(alquilo)_2$, $-CN$ y $-N_3$;

Het es un heterociclo de 5-7 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cada uno opcionalmente sustituido de 1 a 2 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo, oxo, $-OH$, $-R^2-OH$, $-O$ -alquilo, $-R^2-O$ -alquilo, $-NH_2$, $-N(H)$ alquilo, $-N(alquilo)_2$, $-CN$ y $-N_3$;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

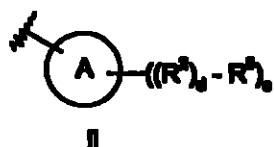
Q² es un grupo de la fórmula: -(R²)_{aa}-(Y²)_{bb}-(R²)_{cc}-R⁴ o dos grupos Q² adyacentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, -OR⁷, -S(O)_rR⁷ y -NR⁷R⁸ y junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, heterociclo de 5 a 7 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10 aa, bb y cc son el mismo o diferentes y cada uno es independientemente 0 ó 1;

cada Y² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de -O-, -S(O)_r-, -N(R⁷)-, -C(O)-, -OC(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁷)-, -C(O)N(R⁷)S(O)₂-, -OC(O)N(R⁷)-,
15 -OS(O)₂-, -S(O)₂N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-, -N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)-CO₂- y -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-;

cada R² es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquileno, alquenileno y alquinileno;

20 cada R⁴ es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -CO₂R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁷, -OR⁷, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)S(O)₂R⁸, -NO₂, -
25 CN, -N₃ y un grupo de la fórmula (II):



en donde :

- 5 el anillo A se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 10 átomos de carbono, arilo, un heterociclo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, y un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos
- 10 seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S
- cada d es 0 ó 1;
- e es 0, 1, 2, 3, o 4;
- cada R^d es el mismo o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, alqunilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ph, Het, -CH(OH)-
- 15 R^2 -OH, -C(O) R^7 , -CO₂ R^7 , -CO₂-R²-Ph, -CO₂-R²-Het, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)C(O) R^7 , -C(O)N(R⁷)CO₂ R^7 , -C(O)N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -C(O)N(R⁷)S(O)₂ R^7 , -C(S) R^7 , -C(S)NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -CR⁷=N-OR⁸, =O, -OR⁷, -OC(O) R^7 , -OC(O)Ph, -
- 20 OC(O)Het, -OC(O)NR⁷R⁸, -O-R²-S(O)₂ R^7 , -S(O)₂ R^7 , -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂Ph, -S(O)₂Het, -NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)R⁸, -N(R⁷)CO₂R⁸, -N(R⁷)-R²-CO₂R⁸, -N(R⁷)C(O)NR⁷R⁸, -N(R⁷)-R²-C(O)NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)Ph, -N(R⁷)C(O)Het, -N(R⁷)Ph, -N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)NR⁷-R²NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Ph, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)Het, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)-R²-Het, -
- 25 N(R⁷)S(O)₂R⁸, -N(R⁷)-R²-S(O)₂R⁸, -NO₂, -CN y -N₃;

en donde Q^2 se define en donde bb es 1 y cc es 0, R^4 no es halógeno, $-C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $-CO_2R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)NR^7R^8$, $-C(=NR^7)R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-CR^7=N-OR^7$, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^7)C(O)R^8$, $-N(R^7)S(O)_2R^8$, $-NO_2$, $-CN$ y $-N_3$;

5 R^8 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-OR^7$, $-S(O)_fR^7$, $-NR^7R^8$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^7R^8$, y $-NHS(O)_2R^7$;

f es 0, 1, o 2; y

10 cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo y cicloalquenoilo; y

cada R^8 es igual o diferente y se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno y alquilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

41. Un isómero R de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43.

42. Un isómero R de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

20 5-(5-amino-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-clorofenil)etoxi]tiofen-2-carboxamida;

3-[1-(2-Clorofenil)etoxi]-5-(5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il) tiofen-2-carboxamida;

25 5-(5,6-Dimetoxi-1H-benzimidazol-1-il)-3-[1-(2-metilfenil)etoxi] tiofen-2-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
fisiológicamente funcionales de los mismos.

.

5

10

15

20

25

.

385

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SmithKline Beecham Corporation
<120> Compuestos de Tiofeno
<130> PU4870

<140> a ser asignado

<141>

<150> 60/402,008

<151> 2002-08-08

<160> 2

<170> FastSEQ para Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Células T.ni infectadas con baculovirus
<400> 1

Met Lys Lys Gly His His His His His His Asp
1 5 10

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Sustato de péptido PLK optimizado
<400> 2

Ser Phe Asn Asp Thr Leu Asp Phe Asp
1 5

286

**TRADUCCION OFICIAL No. 2005-03-02-108
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES**

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por Dayanna Jiménez
3. actuando como Registrador Asistente de Escrituras
4. lleva el sello/estampilla de Laura M. Riddick, Registradora de Escrituras

Condado de Wake, Carolina del Norte

Certificado

5. en Raleigh, Carolina del Norte
 6. el 22 de febrero de 2005
 7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de Carolina del Norte
 8. No. 3744
 9. Timbre/Sello
 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Carolina del Norte**

TRADUCTORA OFICIAL
N.º 2177/89 MINJUSTICIA
CAJ
TARESCORARDETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Dña
095190
Erebon
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 MAR -3 A 8:58
LCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

387

Registrador de Escrituras del Condado de Wake Laura M. Riddick
Dirección y teléfono Registrador de Escrituras

Estado de Carolina del Norte
Condado de Wake

**CERTIFICADO DE REGISTRO DE ESCRITURAS DE QUE
EL NOTARIO PUBLICO ACTUABA COMO NOTARIO
EN EL MOMENTO DE LA FIRMA**

YO, LAURA M. RIDDICK, REGISTRADORA DE ESCRITURAS DEL CONDADO Y ESTADO ANTERIORMENTE MENCIONADOS, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE ELAINE MARTENS ERA, EN EL MOMENTO DE FIRMAR EL CERTIFICADO ANTERIOR (O ANEXO), UN NOTARIO PÚBLICO DEBIDAMENTE COMISIONADO Y CALIFICADO EN Y PARA EL CONDADO DE WAKE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE, Y COMO TAL SE LE DEBE DAR PLENA FE Y CRÉDITO A SUS ACTOS OFICIALES; Y, ADEMÁS, QUE SU FIRMA EN EL PRESENTE ES EN SU PROPIA ESCRITURA.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, HE COLOCADO MI FIRMA Y EL SELLO DE OFICINA, EL DÍA 13 DE AGOSTO DE 2003.

Sello

(firma: ilegible)

Registrador de Escrituras

(firma: ilegible)

Suplente/ Asistente

En una hoja con membrete de GlaxoSmithKline, dirección y teléfono, aparece lo siguiente:

Nuestro Número de Agenda: PU4870COw

A quien corresponda:

Certifico que la copia adjunta del traspaso para PCT/US03/024272, presentado el 04 de agosto de 2003, es una "copia fiel" del traspaso registrado en la USPTO y recibido por el Departamento de Formalidades de GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC de la USPTO para la invención "Compuestos de Tiofeno" y registrada en la USPTO bajo Reel/Frame 015572/0435.

Los inventores: Clarence Webster ANDREWS III; Mui CHEUNG; Ronda G DAVIS-WARD; David Harold DREWRY; Kyle Allen EMMITTE; Robert Dale HUBBARD; Kevin W KUNTZ; James Andrew LINN; Robert Anthony MOOK Jr.; Gary Keith SMITH; James Marvin VEAL.

(firma: ilegible)

Julie MCFALLS

Paralegal Patentes

GlaxoSmithKline

Departamento de Propiedad Intelectual Corporativo

Fecha: 28 de enero de 2005

389

Yo, Elaine Martens, un Notario Publico para dicho Condado y Estado de Carolina del Norte, mediante el presente certifico que Julie McFalls compareció personalmente ante mí este día y reconoció la debida ejecución del instrumento anterior. En testimonio de lo cual, coloco mi firma y sello oficial, este día 28 de enero de 2005.

Elaine Martens (La comisión expira el 2 / 5 / 2006)

Sello del Notario.

Ceslón

POR CUANTO, yo/nosotros Mui Cheung, un ciudadano de China, Clarence W. Andrews III, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin W. Kuntz, James Andrew Linn, Robert Anthony Mook Jr., Gary Keith Smith, ciudadanos de los Estados Unidos de América y todos residentes en Durham, Carolina del Norte, y James Marvin Veal, un ciudadano de los Estados Unidos de América y residente en Apex, Carolina del Norte he/hemos inventado o descubierto ciertas mejoras en **Compuestos de Tiofeno**, en adelante llamada dicha invención y mejoras para la cual se presentó una solicitud prioritaria 60/402.008 el 8 de agosto de 2002 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y para la cual se presentó una solicitud internacional número PCT/US03/24272 el 4 de agosto de 2003 en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

POR CUANTO, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de Pennsylvania y que tiene su lugar de negocios principal en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de dicha invención o mejoras y dicha solicitud y en y de cualquier Patentes de Invención que se pudiese obtener de ella, en los Estados Unidos, sus territorios y posesiones, y en y de cualquier solicitud para dicha invención y mejoras y cualquier Patentes de Invención que se pudiese obtener de ella en todos los países diferentes a los Estados Unidos, sus territorios y posesiones;

AHORA, POR LO TANTO, a todos a quienes concierna, sépase que yo/nosotros, Clarence W. Andrews III, Mui Cheung, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin Kuntz, James Linn Andrew, Robert Anthony Mook Jr., Gary Keith Smith, y James Marvin Veal, en consideración de una causa contractual adecuada que me/nos mueve, el recibo del cual se reconoce por el presente, he/hemos vendido, cedido y transferido y por el presente vendemos, cedemos y transferimos todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, en todos los Estados Unidos de América, sus territorios y posesiones, y en y de dicha solicitud y cualesquiera extensiones, reemisiones, continuaciones, continuaciones en parte y divisiones de ella, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos de América;

Y, todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, en todos los países del mundo, y en y de cualquier solicitud en dichos países, y continuaciones en parte, patentes de adición, patentes de revalidación, patentes de importación, registros, y renovaciones, extensiones y divisiones de ella, y en y de cualquiera y todas las Patentes de Invención de todos los demás países que pudiesen otorgarse sobre dicha invención y mejoras incluyendo derechos de prioridad bajo la Convención Internacional;

Y, yo, nosotros autorizamos y solicitamos la expedición de cualquier Patente de Invención en las áreas a que se hace referencia a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, como cesionario de todo mi/nuestro derecho, título e interés en y de la misma para el único uso y beneficio de dichos cesionarios, sus sucesores y cesionarios según sus intereses aparezcan en el presente;

Y, yo/nosotros garantizamos que yo/nosotros no hemos transferido intencionalmente a otros ningún derecho en dicha invención, mejoras, solicitudes o patentes o una licencia para usar la misma o para hacer, usar o vender nada que incorpore o use dicha invención y mejoras y que yo/nosotros tenemos derecho de ceder la misma a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**.

Y, yo/nosotros, los suscritos Clarence W. Andrews III, Mui Cheung, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin Kuntz, James Linn Andrew, Robert Anthony Mook Jr., Gary Keith Smith, y James Marvin Veal, por la causa contractual anteriormente mencionada, por el presente acordamos que yo/nosotros o mis/nuestros ejecutores testamentarios o representantes legales proporcionaremos información y haremos, ejecutaremos y entregaremos cualquiera y todos los demás instrumentos por escrito, y cualquiera y todos los demás actos, documentos de solicitud, afidávits, cesiones y otros documentos que puedan ser necesarios o deseables para asegurar más efectivamente a y dar posesión a **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, sus sucesores y cesionarios, todo el derecho, título e interés en y de dicha invención y mejoras, solicitudes, Patentes de Invención, derechos, título e interés por el presente vendido, cedido y transferido o con la intención de que así sea. *Esta cesión se considerará efectiva desde el 8 de agosto de 2002.*

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, yo/nosotros hemos colocado mi/nuestra firma(s) y mi/nuestro sello(s) en la fecha(s) indicada(s) a continuación.

(firma: ilegible)	10 – 10 -03
Inventor: Clarence W. Andrews, III	Fecha
 (firma: ilegible)	 10 – 7 - 03

Inventor: Mui Cheung (firma: ilegible)	Fecha 10 – 08 - 2003
Inventor: Ronda G. Davis-Ward (firma: ilegible)	Fecha 8 de octubre de 2003
Inventor: David Harold Drewry (firma: ilegible)	Fecha 10 – 10 - 2003
Inventor: Kyle Allen Emmitt (firma: ilegible)	Fecha 10 – 20 -03
Inventor: Robert Dale Hubbard (firma: ilegible)	Fecha 10 – 7 - 03
Inventor: Kevin W. Kuntz (firma: ilegible)	Fecha 7 de octubre de 2003
Inventor: James Andrew Linn (firma: ilegible)	Fecha 6 – 21 -04
Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. (firma: ilegible)	Fecha 10 – 7 -03
Inventor: Gary Keith Smith (firma: ilegible)	Fecha 9 – 26 - 2003
Inventor: James Marvin Veal	Fecha

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

394

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by DAYANNA JIMENEZ
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 22ND DAY OF FEBRUARY, 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 3744
9. Seal/Stamp



10. Signature

Chaleya Montgomery



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

395

STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT ELAINE MARTENS WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 10TH DAY OF FEBRUARY, 2005.



(SEAL)

Laura M. Riddick
REGISTER OF DEEDS

Deborah J. [unclear]
DEPUTY / ASSISTANT



316
GlaxoSmithKline

Docket Number: PU4870COW

GlaxoSmithKline
PO Box 13398
Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709-3398

Tel. 919 483 2100
www.gsk.com

To Whom It May Concern:

I certify that the attached copy of the assignment for PCT/US03/024272, filed 04 August 2003, is a "true copy" of the assignment recorded in the USPTO and received by the Formality Department at GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, Research Triangle Park, NC from the USPTO for invention "Thiophene Compounds" and recorded in the USPTO under Reel/Frame 015572/0435.

The inventors: Clarence Webster ANDREWS III; Mui CHEUNG; Ronda G DAVIS-WARD; David Harold DREWRY; Kyle Allen EMMITTE; Robert Dale HUBBARD; Kevin W KUNTZ; James Andrew LINN; Robert Anthony MOOK, Jr.; Gary Keith SMITH; James Marvin VEAL

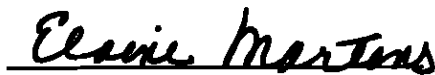

Julie MCFALLS
Patent Paralegal
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property Department

Date Jan 28, 2005

State of North Carolina

Durham County

I, Elaine Martens, a Notary Public for said county and State, do hereby certify that Julie MCFALLS personally appeared before me this day and acknowledged the due execution of the foregoing instrument. Witness my hand and official seal, this day January 28, 2005.



Elaine Martens (commission expires 2/5/2008)

NOTARY PUBLIC

Assignment

WHEREAS, I/we Mui Cheung, a citizen of China, Clarence W. Andrews, III, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin W. Kuntz, James Andrew Linn, Robert Anthony Mook, Jr., Gary Keith Smith, citizens of the United States of America and all residing at Durham, North Carolina, and James Marvin Veal, a citizen of the United States of America and residing at Apex, North Carolina has/have invented or discovered certain improvements in Thioephene Compounds hereinafter referred to as said invention and improvements for which a priority application 60/402,008 was filed on August 8, 2002 in the United States Patent and Trademark Office and for which international application number PCT/US03/24272 was filed on August 4, 2003 in the United States Patent and Trademark Office

WHEREAS, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of Pennsylvania and having its principal place of business at One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19102, USA, is desirous of acquiring the whole right, title and interest in and to said invention and improvements and said application, and in and to any Letters Patent to be obtained therefor, in the United States, its territories and possessions, and in and to any applications for said invention and improvements and any Letters Patent to be obtained therefor, in all countries other than the United States, its territories and possessions;

NOW, THEREFORE, to all whom it may concern, be it known that I/we, Clarence W. Andrews, III, Mui Cheung, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin Kuntz, James Linn Andrew, Robert Anthony Mook, Gary Keith Smith, and James Marvin Veal, for good and valuable consideration unto me/us moving, the receipt whereof is hereby acknowledged, have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, throughout the United States of America, its territories and possessions, and in and to said application and any extensions, reissues, continuations, continuations-in-part, and any divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States of America;

AND, my/our whole right, title and interest in and to said invention and improvements to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, in all other countries throughout the world, and in and to any applications in said other countries, and continuations-in-part, patents of addition, revalidation patents, patents of importation, registrations, and any renewals, extensions and divisions thereof, and in and to any and all Letters Patent of said all other countries which may be granted on said invention and improvements including any priority rights under the International Convention.

AND, I/we do hereby authorize and request the issue of any Letters Patent in the respective areas referred to, to said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, as assignee of my/our whole right, title and interest in and to the same for the sole use and behoof of the said assignees, their successors and assigns as their interests appear herein;

AND, I/we warrant that I/we have not knowingly conveyed to others any right in said invention, improvements, applications or patents or any license to use the same or to make, use or sell anything embodying or utilizing said invention and improvements and that I/we have good right to assign the same to SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

AND, I/we the undersigned, Clarence W. Andrews, III, Mui Cheung, Ronda G. Davis-Ward, David Harold Drewry, Kyle Allen Emmitte, Robert Dale Hubbard, Kevin Kuntz, James Linn Andrew, Robert Anthony Mook, Jr., Gary Keith Smith, and James Marvin Veal, for the consideration aforesaid, do hereby agree that I/we or my/our executors or legal representatives, will provide information and make, execute and deliver any and all other instruments in writing, and any and all further acts, application papers, affidavits, assignments and other documents which may be necessary or desirable to more effectually secure to and vest in said SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, their successors and assigns, the whole right, title and interest in and to the said invention and improvements, applications, Letters Patent, rights, title and interest hereby sold, assigned and conveyed, or intended so to be. *This assignment should be deemed effective as of August 8, 2002.*

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Clarence W. Andrews III 10-10-03
Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mui Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Enmitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

400

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date



10/7/03

Inventor: Mul Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Emmitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

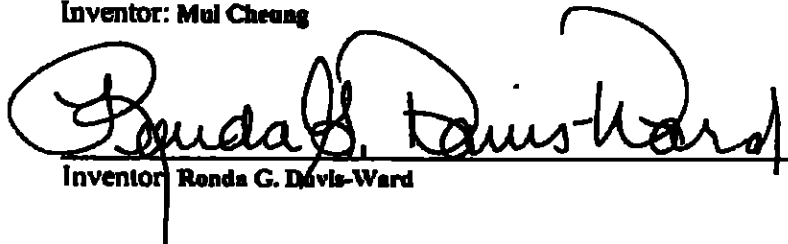
Inventor: James Andrew Lian Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mul Cheung Date

 10/08/2003
Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Emmitt Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s) indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mai Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

 Oct 31, 2003
Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Ernulitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

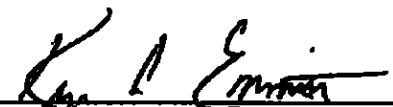
IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mai Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

 10/10/2003
Inventor: Kyle Allen Eumilte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

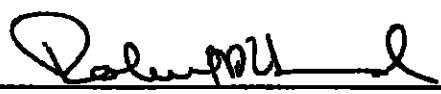
Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mui Chennng Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Emmitte Date

 10/20/02
Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

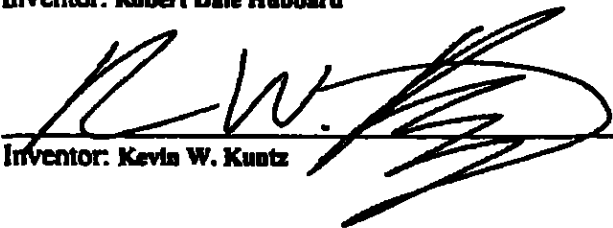
Inventor: Mul Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Emmitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

 10/7/03
Inventor: Kevin W. Kuntz Date

Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mui Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Emmitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

 Oct 7, 2003
Inventor: James Andrew Linn Date

Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. Date

407

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Clarence W. Andrews, III Date

Inventor: Mul Cheung Date

Inventor: Ronda G. Davis-Ward Date

Inventor: David Harold Drewry Date

Inventor: Kyle Allen Enmitte Date

Inventor: Robert Dale Hubbard Date

Inventor: Kevin W. Kuntz Date

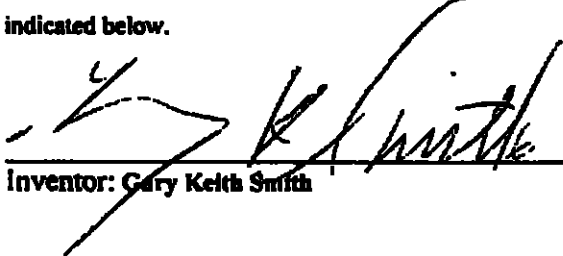
Inventor: James Andrew Linn Date


Inventor: Robert Anthony Mook, Jr. 6/21/07 Date

408

PU4870USw
Docket Number

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

 10-7-03

Inventor: Gary Keith Smith Date

Inventor: James Marvin Veal Date

409

PU4870137
Docket Number

IN WITNESS WHEREOF, I/we have hereunto set my/our hand(s) and affixed my/our seal(s) on the date(s)
indicated below.

Inventor: Gary Keith Smith

Date

X 

9-26-2003

Inventor: James Darwin Veal

Date

414
910

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 63
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 y 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá DC

Doctor
ALICIA LLORED A RICAURTE
Representante y/o Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación No.	05 20045
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/024272
	Fecha inicio fase nacional	08-03-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	017
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC **10.5 ABR. 2005**


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

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia