



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-30076

54. TÍTULO DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL
N3 ALQUILADOS COMO INHIBIDORES
DE MEK.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/06, 417/12, 405/00, 403/0
235/08, A61K31/4184, A61P35/00

71. SOLICITANTE ARRAY BIOPHARMA, INC.

DOMICILIO COLORADO, E.E.U.U.

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ E2

22. BOGOTÁ, D. C., 27 MARZO 2006

SECRETARÍA DE COMERCIO
INDUSTRIA Y TURISMO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06030076 00000000

Folios: 203

Fecha (MM): 2006-03-27 16:50:36

Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Recepcionado: 0603 10:04:00 DE UNIDAD REGISTRADORA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

29-03-2006

1. SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

2.
SOLICITANTE
(71)

Nombre:

ARRAY BIOPHARMA, INC

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado

Nacionalidad o Domicilio:

Colorado 80301, Estados Unidos

Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.U.

Teléfono

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número:

3.
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA
RODRIGUEZ

Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2

Bufete 245. Parque Central Bavaria

Teléfono

3419841

Fax

3368592

E-mail: tncarlos@etb.net.co

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número: 17.117.818 TP: 17.402

4.
INVENTOR(ES)
(72)

Nombres:

1.- WALLACE, E. M

2.- LYSSIKATOS, Joseph. P.

OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA

Dirección: 1.- P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540, EE.UU

2.- Eldorado Circle, Superior, CO 80027, EE.UU.

Nacionalidad o Domicilio: 1.- Ciudadano de EE.UU

2.- Ciudadano de EE.UU

5. PCT (86)

Solicitud internacional No.

PCT/US2004/027199

Fecha:

20/08/2004

Publicación internacional No.

WO 2005/023251/A1

Fecha:

17/03/2005

6. Título (54)

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL N3 ALQUILADOS COMO INHIBIDORES DE MEK

CO7D 201/06, 417/12, 405/00, 403/06

7. Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4184, C07D 235/08, A61P 35/00

8. Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de Origen

EE.UU

(32) Fecha

Agosto 29/2003

(31) Número de Solicitud

10/652.733

9. Comprobante de pago No.

06-23,807

Fecha

Marzo 27/2006

06-23,810

Marzo 27/2006

OTROS INVENTORES

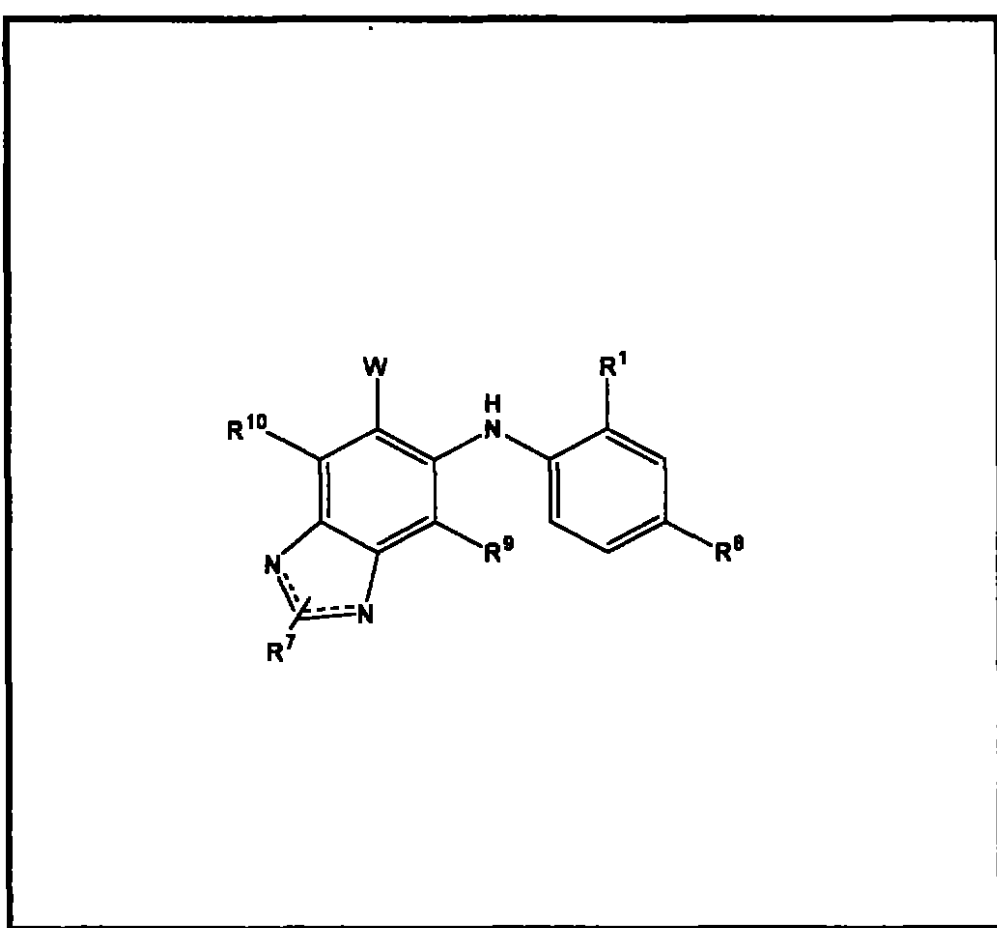
- 3.. MARLOW, Allison, L.
Domicilio: 286 W. Sycamore Lane, Louisville, CO 80027, EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.
- 4.. HURLEY, Brian, T.
Domicilio: 3725 Birchwood Drive, #22, Boulder, CO 80304, EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.
- 5.- KOCH, Kevin.
Domicilio: 7227 Four Rivers Road, Boulder, CO 80301, EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Ane final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros (FOTOCOPIA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL)

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C 17.117.818 TP 17.402

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06430076 00000000

Folios: 203

Fecha (MM): 2006-03-27 16:58:56

Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 4LI PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE UNIFORMES CAPACITACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 23,807
FECHA : MARZO 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TANAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	27497251	27/03/2006	1,531,120.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 23,810
FECHA : MARZO 27 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06000076 00000000 Folios: 203
Fecha (MM): 2006-03-27 16:58:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARLOS TAHAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27497251	27/03/2006	1,531,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	320,720.
		TOTAL :	\$ 320,720.00

: TRESCIENTOS VEINTE MIL SETECIENTOS VEINTE PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

OTRA - LEY 1404 COM
LEGALIZACION
040914295263



18:41:48

529.00

14/03/2004



INSTITUCION



44090
Colombia 6

N 003948149

**FOLIO 1.265.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SEISCIENT S
CUARENTA Y DOS.-** En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República

Argentina, a diez de septiembre de dos mil cuatro, ante mí, Escribano Autori-
zante, **COMPARECE** el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, mayor de edad,

casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem
449, 3º piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi

conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura de fecha 11
de junio de 2003, pasada al folio 1048 del Protocolo de este mismo Registro,

a mi cargo, se protocolizó un PODER otorgado por ARRAY BIOPHARMA,
INC., domiciliado en 1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su

favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reser-
vándose para sí las facultades, a favor de "CARLOS TAMAYO & ASOCIA-

DOS" y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero
y/o Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocío

Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Man-
zana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho

pais con las siguientes facultades: "...poder amplio y suficiente para recabar
de las autoridades nacionales que corresponda sean estas administrativas

y/o judiciales la obtención de "PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑ S
Y SUS RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes para

proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efec-
tuar dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos

los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alega-
tos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de desistír, arreglar y

transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir do-

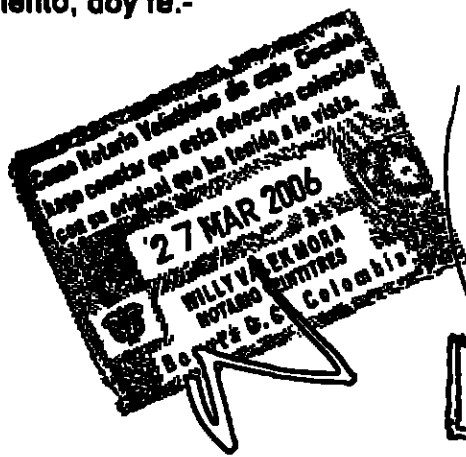




N 003948149



cumentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar
instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a
las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades
nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como
demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de subs-
tituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las
facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y
no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios
quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos
que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia
del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente
y/o de la legislación que en el futuro se promulgue...".- LO TRANSCRIPTO
ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.-
LEIDA y ratificada, así lo expresó; otorgó, aceptó y firmó, por ante mí, doy
fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPO-
RACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio
1.265 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo.- PARA LOS APODERA-
DOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial nú-
mero N 003948149 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otor-
gamiento, doy fe.-



ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3897
ESCRIBANO PUBLICO

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



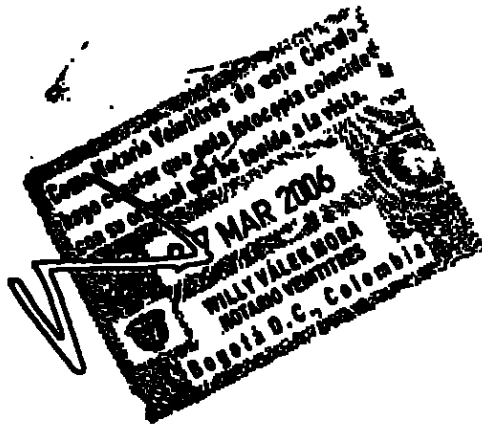
L 006178443

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **040914295263/2**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis F. Bernal

3. Quien actúa en calidad de Notario

4. Lleva el sello/timbre de Colombia

Excmo. Sr. Notario

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2006

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

INTERIOR Y CULTO _____



157526

Dn. SEBASTIAN AGUIA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto
10. Firma



DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS.

Power of Attorney

The undersigned (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Residing at (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina

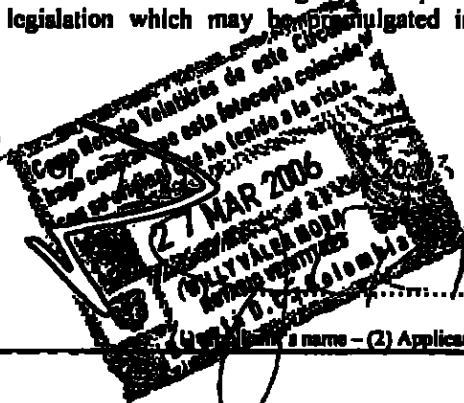
full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (3)

Day (4)

Poder

El abajo firmante (1)

ARRAY BIOPHARMA, INC.

Domiciliado en (2)

1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

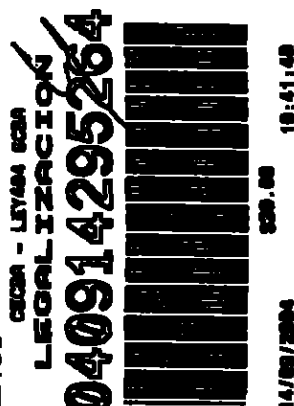
Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fechado el
de Junio

10

de 2006

.....
name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)
Estado de Colorado
Condado de Boulder

Hoy 10 de junio de 2003
compareció John R. Moore a quien conozco, quien luego de
prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Vice presi-
dente y Asesor General de Array BioPharma Inc.

la compañía nombrada en el documento
que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes
del Estado de Delaware
domiciliada en la ciudad de Boulder
Estado de Colorado, E.U.A.

Legalmente constituida para un período de duración que aún no
ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este poder y que personalmente ha
firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder
en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación
firmados en

Estado de Delaware

Con fecha 6/2/98 y certifica que de conformidad con la
legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el
compareciente firmó este instrumento en su presencia.

A confiado en el consejo del
asesor de la sociedad del.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

SE

A los días del mes de
20 compareció

personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
citado,

a quien(en) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

SE

A los días del mes de
20 compareció

personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
citado,

a quien(en) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)
State of Colorado
County of Boulder

On this 10th day of June 2003
personally came John R. Moore
known to me, who being by me duly sworn, did depose and say
that he is the Vice President and General
of Array BioPharma Inc.
the Company herein named, a Corporation
organized under the laws of the State of Delaware
domiciled in the City of Boulder
State of Colorado, USA

and legally constituted for a period of tenure not yet expired,
furthermore that the deponent is authorized by said Company to
confer this Power of Attorney, and that he personally has signed
and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power
of attorney in the name and on behalf of the Corporation
mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of
Incorporation of said Corporation executed in
State of Delaware
on (date) 2/1/98 in the reliance on the advice of competent counsel,
And hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts
herein contained are true, which he attests, as also that the
deponent signed this instrument in his presence.

My Commission Expires November 28, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

SE

On this day of

20 personally appeared before me, a Notary Public, in and
for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described
herein, who executed the foregoing document, and duly
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
and purposes therein expressed.

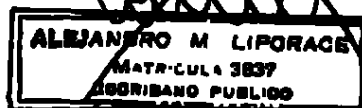
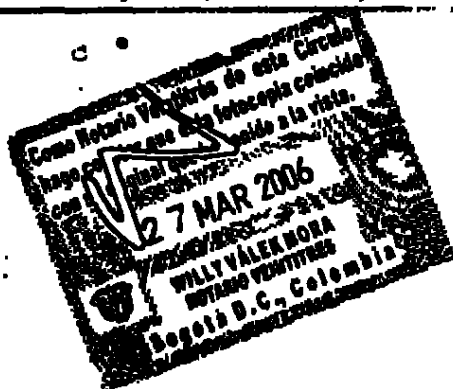
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

SE

On this day of

20 personally appeared before me, a Notary Public, in and
for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described
herein, who executed the foregoing document, and duly
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
and purposes therein expressed.





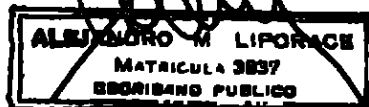
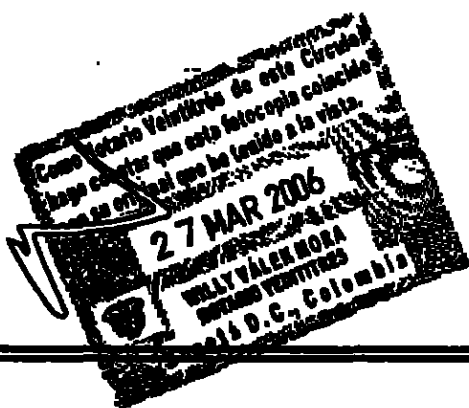
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by REBECCA HURST
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the REBECCA HURST, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 23rd day of February, 2004
7. By DONETTA DAVIDSON, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 78915.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Donetta Davidson



ARR006 ARG
80248.0029.610

I, Eileen P. Josey, do hereby affirm that the attached Notarial Certificate
(Corporation) was notarized and signed by me on June 10, 2003.

Eileen P. Josey
Eileen P. Josey

2/17/04
Date

State of Colorado)

ss.

County of Boulder)

Subscribed and sworn to before me this 17th day of February, 2004,
by Eileen P. Josey.

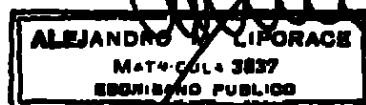


Rebecca Hurst
(Notary Public)

Commission expires 5/12/07



\\025 - 80248.0029 - 198000 v1



121
TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS. -----

[Luego de un PODER redactado en idiomas inglés y español aparece lo siguiente:] -----

(4) [Aparece una firma ilegible]. -----

[Al pie del documento se lee:] (1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3) Fecha, (4) Firma del Solicitante. -----

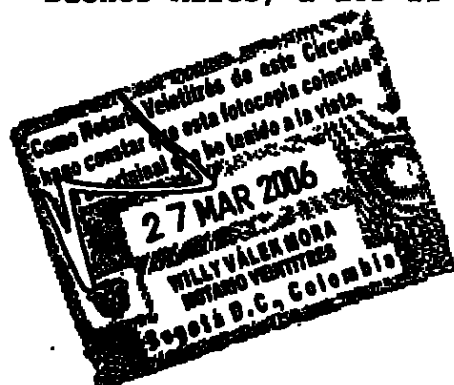
[A continuación aparece un sello en relieve que reza:] ARRAY BIOPHARMA INC. SELLO SOCIETARIO, DELAWARE. -----

[A continuación aparecen tres Certificados Notariales redactados en idiomas español e inglés]. -----

[Debajo del primer Certificado Notarial aparece lo siguiente:]

Escribano Público: [Aparece un sello que reza:] EILEEN P. JOSEY, ESCRIBANO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO. [A la derecha de lo antedicho aparece una firma ilegible junto a un sello que reza:] Mi matrícula vence el 25 de noviembre de 2005. -----

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel y completa al español del documento original en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito. En la ciudad de Buenos Aires, a los 11 días del mes de junio de dos mil tres. -



Valentín Válek Mora

VALERIA FERNANDEZ
C.R. 11111111 - INGI
C.R. 11111111 - INGI
Insc. C.R. 11111111

ALEJANDRO M.
MATR. 3837
BOGOTÁ - COLOMBIA

Como Notario Valiente de este Circuito
depo constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
27 MAR 2006
WILLY VALENZUELA
BOGOTÁ - COLOMBIA

IRI UGARTE
FOTICA - INCO
233 Cap. For
A. 4ra 4416

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL N° 100310
BUENOS AIRES 10/9/04

ALEJANDRO M. FORNELL
MATRICULA 3837
BOGOTÁ - COLOMBIA



13



T 003104091

Buenos Aires, 10 de Septiembre de 2004.-

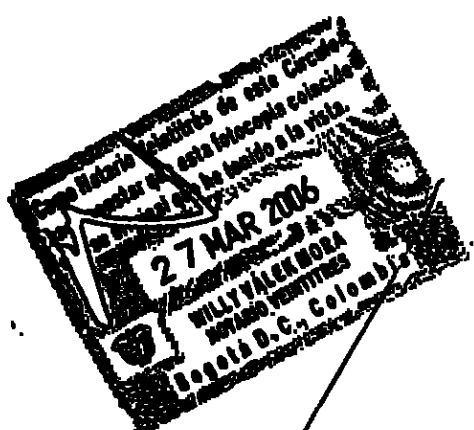
En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

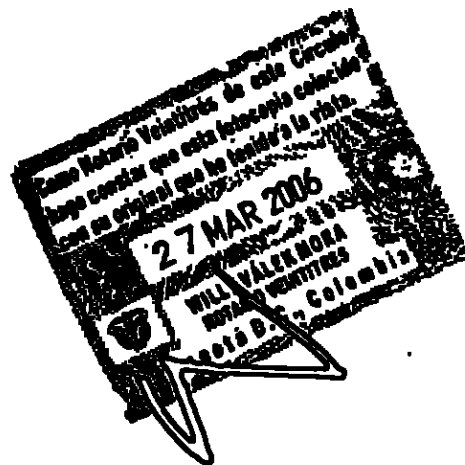
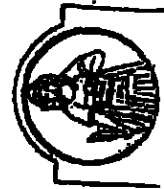
CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cinco.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican
consiste en un PODER de ARRAY BIOPHARMA INC., a favor de Daniel
GOYTIA.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO







COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires

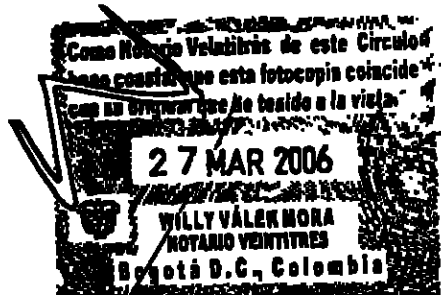
L 006178201

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **040914295264/2**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, **Martes 14 de Septiembre de 2004**

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis F. Benito

3. Quien actúa en calidad de Notario

4. Lleva el sello/timbre de Colonia

5. En BUENOS AIRES 8. El día 14 SEP 2005

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

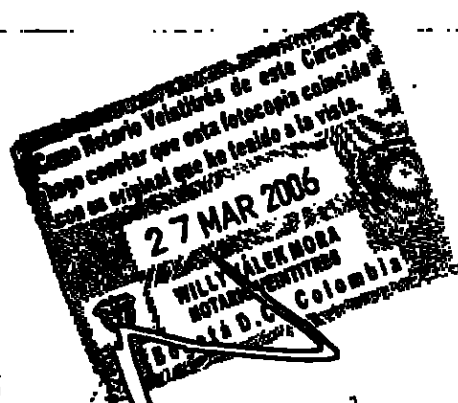
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INDUSTRIAL Y CULTO

Pro: 17573

: 830

Dr. SEQUENDO AGUIA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Industrial y Culto

10. Firma



FOLIOS 15-18 PARA
PUBLICACION. 2005.07.13

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

1. Campo de la invención

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

2. Descripción del Estado del Arte

La señalización de células a través de receptores de crecimiento y cinasas de proteínas es un importante regulador del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptores (es decir, PDGF o EGF y otros), activan vías de MAP cinasa. Una de las vías de MAP cinasa más importantes y mejor comprendidas que está involucradas en el crecimiento celular normal e incontrolado

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

En las enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento, las proteínas señalizadoras hacia abajo, o las cinasas de proteínas participaron en la vía de ERK cinasa

derivan en la proliferación de células incontroladas y, finalmente, la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que derivan en la activación continua de esta vía debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden derivar en defectos en la desactivación del complejo de Ras unida a GTP activado, derivando nuevamente en la activación de la vía de MAP cinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se hallan en el 50% de los cánceres de colon y en más del 90% de los cánceres pancreáticos así como en muchos otros tipos de cánceres (Col et al, Ciencia 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. et al, Naturaleza 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf derivan en una cascada de MAP cinasas constitutivamente activas. Los estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares también han mostrado activación constitutiva o sobreactivación de la vía de MAP cinasa en los cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovarios y riñón (Hoshino, R et al, Oncogenes 1999, 18, 813-822). Por lo tanto, hay una fuerte correlación entre los cánceres y una vía de MAP cinasa sobreactiva que deriva de mutaciones genéticas.

Como la activación constitutiva o la sobreactivación de la cascada de MAP cinasa juega un papel pivotal en la

proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta vía es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un jugador clave en esta vía ya que está debajo de Ras y Raf. Además, es un blanco terapéutico atractivo porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratón desnudos, (Sebolt-Leopold et al, Naturaleza-Medicina 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al, AACR 6-10 de abril de 2002, Poster N°5426; Tecle, H. 2ª Conferencia Internacional de Cinasas de Proteínas de la IBC, 9-10 de septiembre de 2002), alodinia estática de bloque en animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de las células de leucemia mieloide aguda (Milella et al, J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859).

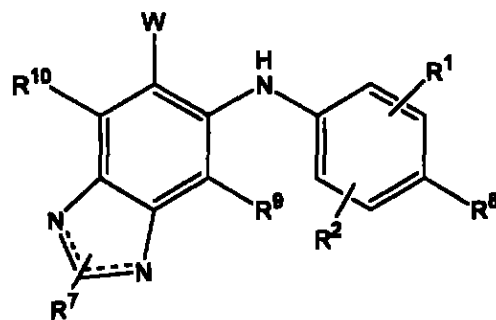
Se han revelado inhibidores de moléculas pequeñas de MEK. Se han publicado al menos 13 solicitudes de patente en los últimos años: US 5.525.625 presentada el 24 de enero de 1995; WO 98/43960 publicada el 8 de octubre de 1998; WO 99/01421 y WO 99/01426 publicada el 14 de enero de 1999; WO 00/41505, WO 00/42002, WO 00/42003, WO 00/41994, WO 00/42022 y WO 00/42029

publicada el 20 de julio de 2000; WO 00/68201 publicada el 16 de noviembre de 2000; WO 01/68619 publicada el 20 de septiembre de 2001; y WO 02/06213 publicada el 24 de enero de 2002.

RESUMEN DE LA INVENCION

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

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



I

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

----- es un enlace opcional, siempre que uno y solo un nitrógeno del anillo tenga enlace doble;

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

alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteorarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo,

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

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo de C_1-C_{10} , alqueno de C_2-C_{10} , alquino de C_2-C_{10} , $(CH_2)_n$ cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

R^3 y R^4 pueden tomarse junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico, de heteroarilo o

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

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

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

R^6 se selecciona de trifluorometilo, alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco

27
23

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

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

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

28
24

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

R^8 se selecciona de hidrógeno, $-SCF_3$, $-Cl$, $-Br$, $-F$, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, o

alquilo de C_1-C_{10} , alqueniilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_1$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_1(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, donde cada porción de alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan del grupo formado por oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

j es 1 o 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

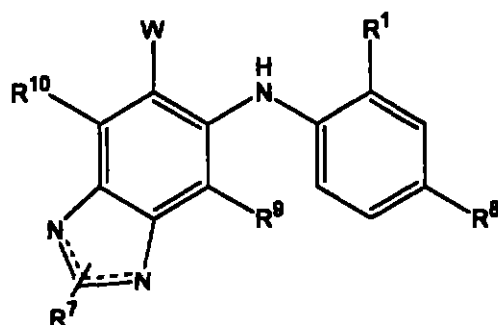
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula I, en donde R^8 es $-OCF_3$, Br o Cl, R^2 es hidrógeno, y R^1 es alquilo inferior o halógeno.

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

. ,

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

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula II:



II

en donde W, R^1 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son los definidos anteriormente para la fórmula I.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula II en donde R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 , o cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales puede sustituirse optativamente con 1 - 3 grupos que se seleccionan del grupo formado por oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, -

27

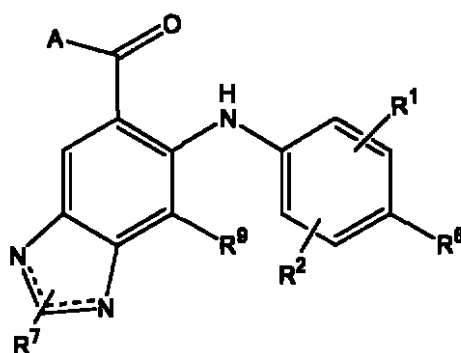
$\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arelalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula II, en donde R^8 es $-\text{OCF}_3$, Br o Cl, y R^1 es alquilo inferior o halógeno.

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

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

La presente invención también proporciona compuestos de la formula III:



III

en donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y R^9 son los definidos para

32
28

anteriormente para la formula I, y A es $-OR^3$ o $-NR^4OR^3$, en donde R^3 y R^4 son lo definido para la fórmula I.

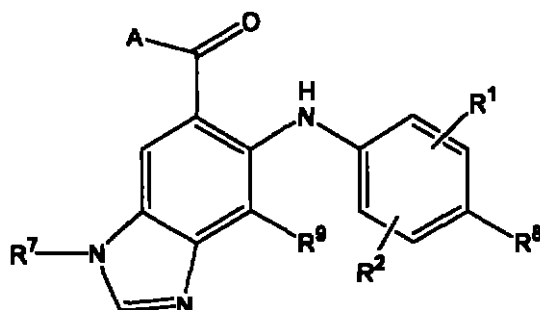
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula III en donde R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , ciclalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales puede sustituirse optativamente con 1 - 3 grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano,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

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

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

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

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIa:



IIIa

En donde R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y R^9 son lo definido anteriormente para la fórmula I, y A es $-OR^3$ o $-NR^4OR^3$, en donde R^3 y R^4 son lo definido anteriormente para la fórmula I.

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

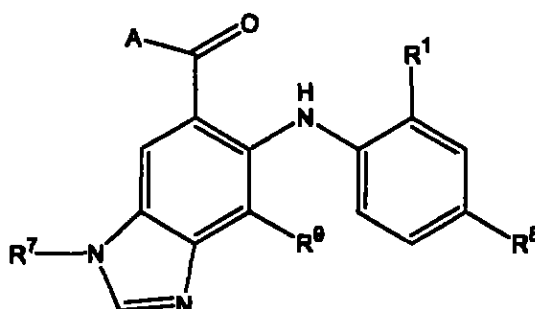
La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIa, en donde R^8 es $-OCF_3$, Br o Cl, R^2 es

hidrógeno, y R^1 es alquilo inferior o halógeno.

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

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

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIb:



IIIb

En donde R^1 , R^7 , R^8 y R^9 son lo definido anteriormente para la formula I, y A es $-OR^3$ o $-NR^4OR^3$, en donde R^3 y R^4 son lo definido anteriormente para la fórmula I.

La presente invención también proporciona compuestos dela fórmula IIIb en donde R^7 es alquilo de C_1-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilalquilo de C_3-C_7 , cada uno de los cuales puede optativamente sustituirse con 1 - 3 grupos que se

35
31

seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -SO₂R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula IIIa, en donde R⁸ es -OCF₃, Br o Cl, y R¹ es alquilo inferior o halógeno.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula III, en donde R⁹ es fluoro o cloro.

La presente invención también proporciona compuestos de la fórmula III, en donde R³ es hidrógeno o alquilo inferior cuando A es -OR³; y R⁴ es hidrógeno cuando A es -NR⁴OR³.

Excepto que se defina expresamente de otro modo, las siguientes definiciones de términos se emplean en toda esta memoria descriptiva.

Por "alquilo de C₁-C₁₀", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se entienden grupos alquilo rectos o ramificados que tienen 1-10 átomos de carbono, tales como

26
32

metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Los radicales alquilo preferidos son alquilo de C_1 -6. Radicales alquilo más preferido son alquilo de C_1 -3.

Por "alqueno de C_2 - C_{10} ", "alqueno inferior" y "alqueno" se entienden radicales de hidrocarburo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble e incluye etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos los alqueno inferiores que tienen 3-5 átomos de carbono.

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

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

Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), varios anillos (por ejemplo, bifenilo), o varios anillos condensados en los

cuales al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que es optativamente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

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

haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxil.

Como se utiliza aquí, el término "carbociclo," "carbociclilo," "cicloalquilo" o "cicloalquilo de C_3-C_{10} " se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico o un sistema fusionado policíclico, y puede fusionarse a un anillo aromático. Ejemplos de esos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de aquí son no sustituidos, o como se especifica, sustituidos en una o más posiciones con diferentes grupos. Por ejemplo, cada grupo cicloalquilo puede optativamente sustituirse con, por ejemplo, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , halógeno, hidroxil, ciano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , amino(C_1-C_6)alquilo, mono(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo.

Por "heterociclo" o "heterociclilo" se entiende uno o más sistemas de anillos carbocíclicos de 5, 6, o 7 miembros que incluyen 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no

contenga dos átomos O o S adyacentes. Un sistema fusionado puede ser un heterociclo fusionado a un grupo aromático. Los heterociclos preferidos incluyen, en forma no taxativa, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, azabíciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo and quinolizininilo. Los grupos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos precedentes, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden unirse a C o unirse a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en donde dos átomos de carbono del anillo se sustituyen con grupos oxo (=O) es 1,1-

40
26

> dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo de aquí son no sustituidos o, como se especifica, siustituidos en una o más posiciones con diferentes grupos. Por ejemplo, esos grupos heterociclo pueden sustituirse optativamente con, por ejemplo, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , halógeno, hidroxí, ciano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, C_2-C_6 alquénilo, C_2-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 haloalcoxi, amino(C_1-C_6)alquilo, mono(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo o di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo.

El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con uno o más grupos arilo (también definido anteriormente). Radicales arilalquilo ás preferidos son los aril- C_{1-3} -alquilos. Ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anterioremente) sustituido con un grupo heteroarilo (también definido anteriormente). Radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroaril- C_{1-3} -alquilos de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un grupo alquilo (defnido anteriormente) sustituido con un group heterociclilo (también definido anteriormente). Radicales

41
37

heterocicliclilalquilo más preferidos son los heterocicliclil-C₁₋₃-alquilos de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen tetrahidropiraniometilo.

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

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

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable", como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de esos compuestos básicos de la presente invención son aquellos que forman las sales de adición ácidas no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato,

bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palimitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiododo, y valerato. Dado que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un grupo ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o trisales en un solo compuesto.

En el caso de un grupo ácido en un compuesto de la presente invención, se puede formar una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto básico, particularmente una base inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen por ejemplo, amonio, dibencilamonio, benclamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina, y sales

similares. Otras sales de grupos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglusoamina, más las sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o potasio de un compuesto de la presente invención.

Con respecto a los grupos básicos, una sal se forma mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, particularmente una sal inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas de este tipo pueden incluir, por ejemplo, las sales clorhídricas, bromhídricas, yodhídricas, sulfúricas, fosfórica o sales similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácidos fórmico, aceticó, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-alcanfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicíclico, metanosulfónico, benzensulfónico, paratoluensulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal de clorhidrato o sulfato de un compuesto de la presente invención.

En los compuestos de la presente invención, cuando se

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

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

La presente invención también incluye compuestos rotulados en forma isotópica, que son idénticos a aquellos mencionados en la presente invención, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa generalmente hallado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la

invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, las prodrogas de ellos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichas prodrogas que contienen los isótopos mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos rotulados en forma isotópica de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de droga y/o tejido de sustrato. Isótopos titulados, es decir ^3H y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden lograr ciertas ventajas terapéuticas que derivan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una hemivida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. El compuesto rotulado isotópicamente de la presente invención y prodrogas de ellos puede generalmente prepararse llevando a cabo procedimientos revelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo rotulado isotópicamente disponibles fácilmente para un reactivo rotulado no isotópicamente.

Esta invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen una prodroga del compuesto de las fórmulas I-IIIb, y métodos de tratamiento de trastornos proliferativos, o el crecimiento celular anormal administrando prodrogas de compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos libres amino, amido, hidroxilo o carboxílicos pueden convertirse en prodrogas. Las prodrogas incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos está unido covalentemente a través de un enlace de amida o éster a un grupo libre amino, hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen en forma no taxativa los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por tres símbolos de letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtullina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Una prodroga preferida comprende un compuesto de esta invención unido covalentemente a un residuo de valina. También están incluidos tipos adicionales de prodrogas. Por ejemplo, los grupos carboxilo libre se pueden derivar como amidas o ésteres de alquilo. Los grupos hidroxilo libre pueden derivarse utilizando grupos que incluyen en forma no taxativa hemisuccinatos, ésteres de fosfato,

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

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

45
44

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

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

aceptable de él.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para la prevención de implantación de blastocitos en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, una prodroga o hidrato de él, y un portador farmacéuticamente aceptable de él.

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

colon y epidermoide.

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

La invención también se relaciona con un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente eficaz, una prodroga o hidrato de él, en combinación con un agente antitumor que se selecciona del grupo formado por inhibidores mitóticos,

51
47

agentes de alquilación, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de ciclos de células, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, y antiandrógenos.

La invención también se relaciona con un método de tratamiento de pancreatitis o enfermedad de riñón en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, una prodroga o hidrato de él.

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

La invención también se relaciona con un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, una prodroga o hidrato de él. En una realización, el método es para tratar una enfermedad que se selecciona del grupo formado por angiogénesis de tumores, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoidea, aterosclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades de la piel tales como soriasis, eczema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, de mamas, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas e hidratos de los compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los cuales se ha diagnosticado que tienen soriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mamas, cáncer testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio,

53
49

carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroides, paratiroides o adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores de médula espinal, gliomas del tronco cerebral o adenomas pituitarios).

Esta invención también se relaciona con una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o prodroga de él, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o prodroga, y del agente quimioterapéutico son juntas eficaces en la inhibición del crecimiento celular anormal. Muchos agentes quimioterapéuticos son actualmente conocidas en el arte. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del

54
30

grupo formado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos.

Esta invención además se relaciona con un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo, cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, o un solvato o prodroga de él, en combinación con terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato, o prodroga, está en combinación con la terapia de radiación eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en el arte, y estas técnicas pueden utilizarse en la terapia de combinación descrita aquí. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe aquí.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células anormales más sensibles al tratamiento

55
51

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

La invención también se relaciona con un método y con una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, o un solvato de él, una prodroga de él, o un derivado rotulado en forma isotópica de él, y una cantidad de una o más sustancias que se seleccionan de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Se pueden utilizar agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de la MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz),

52

inhibidores de la MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), en conjunto con un compuesto de la presente invención y con composiciones farmacéuticas que se describen aquí. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX® (alcoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de Julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), Solicitud de Patente Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente Británica N° 9912961.1

BX
53

(presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisoria Estadounidense N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto 1999), Patente Estadounidense 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), Patente Estadounidense 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999), y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales se incorporan aquí en su totalidad como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen escasa o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13)

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

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

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

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

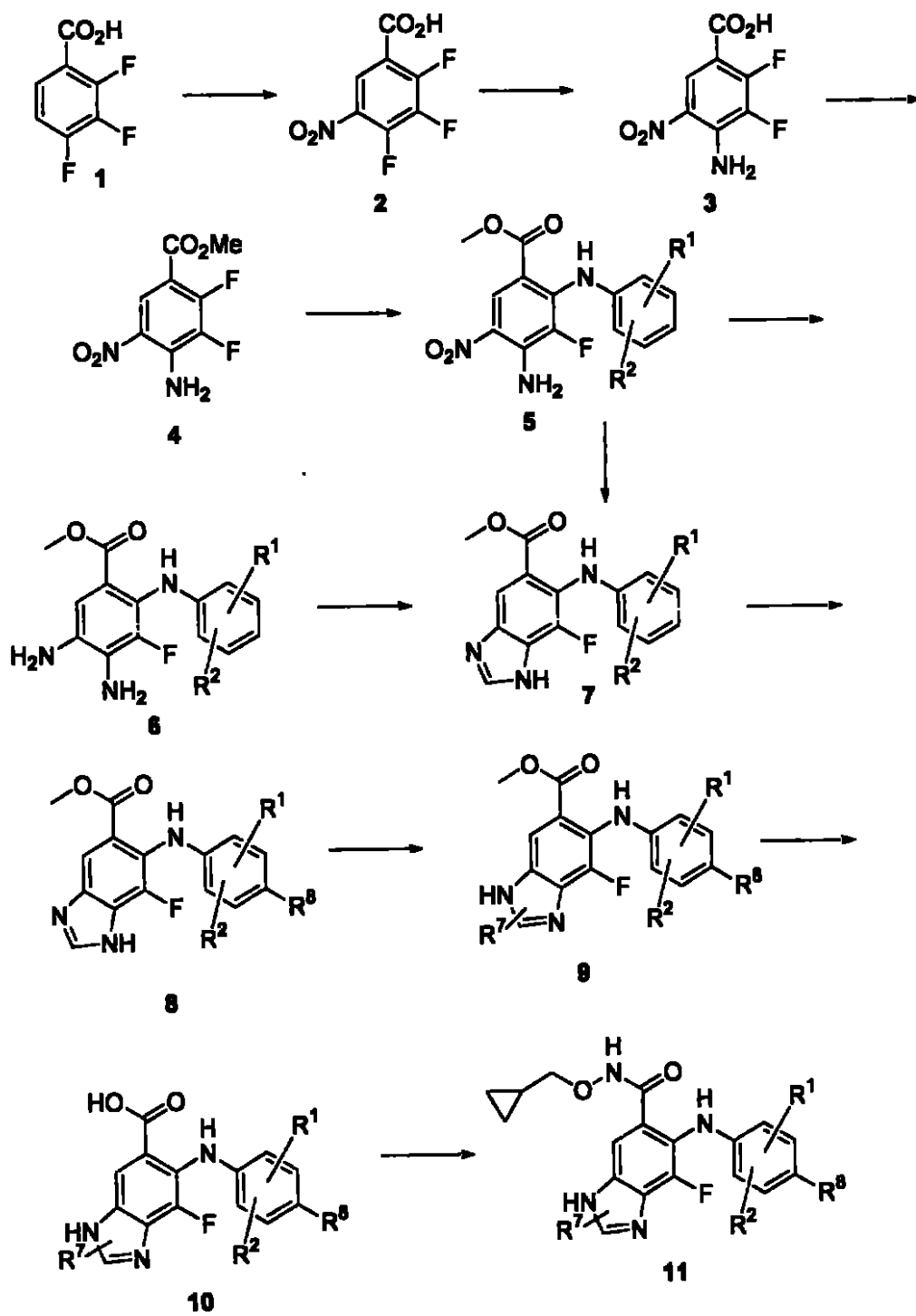
El término "tratar", como se utiliza aquí, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o condición a la cual se aplica ese término, o uno o más síntomas de ese trastorno o condición. El término "tratamiento", como se utiliza aquí, a menos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

Compuestos representativos de la presente invención, que están comprendidos por la presente invención incluyen, en forma no taxativa, los compuestos de los ejemplos y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables o prodrogas de ellas. Los métodos sintéticos generales que pueden citarse para preparar algunos de los compuestos de la

~~60~~
55

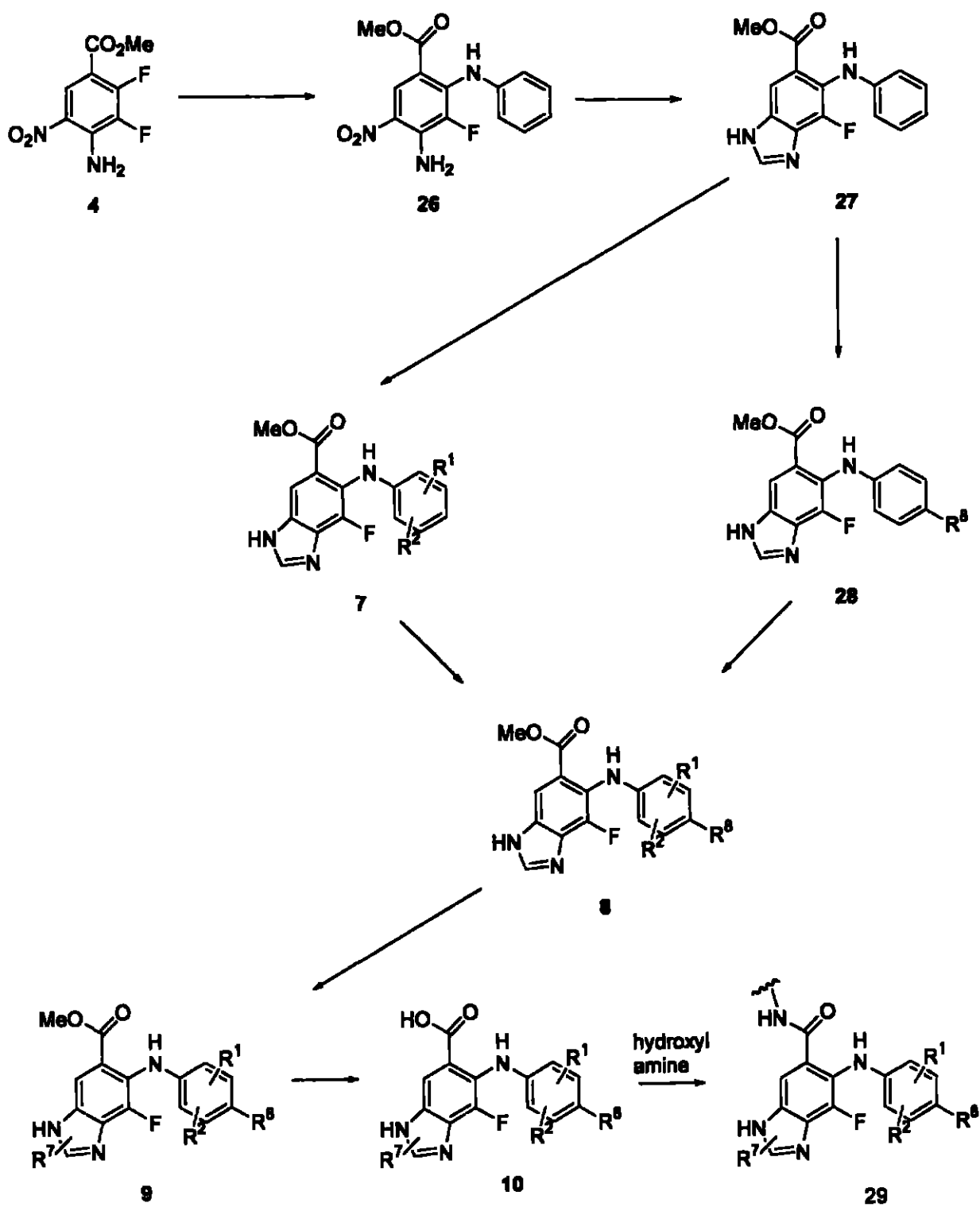
presente invención se proporcionan en la solicitud publicada de PCT número WO 00/42022 (publicada el 20 de julio de 2000). La solicitud de patente precedente se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Las ilustraciones de varios compuestos para la preparación de compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-5.

Esquema 1



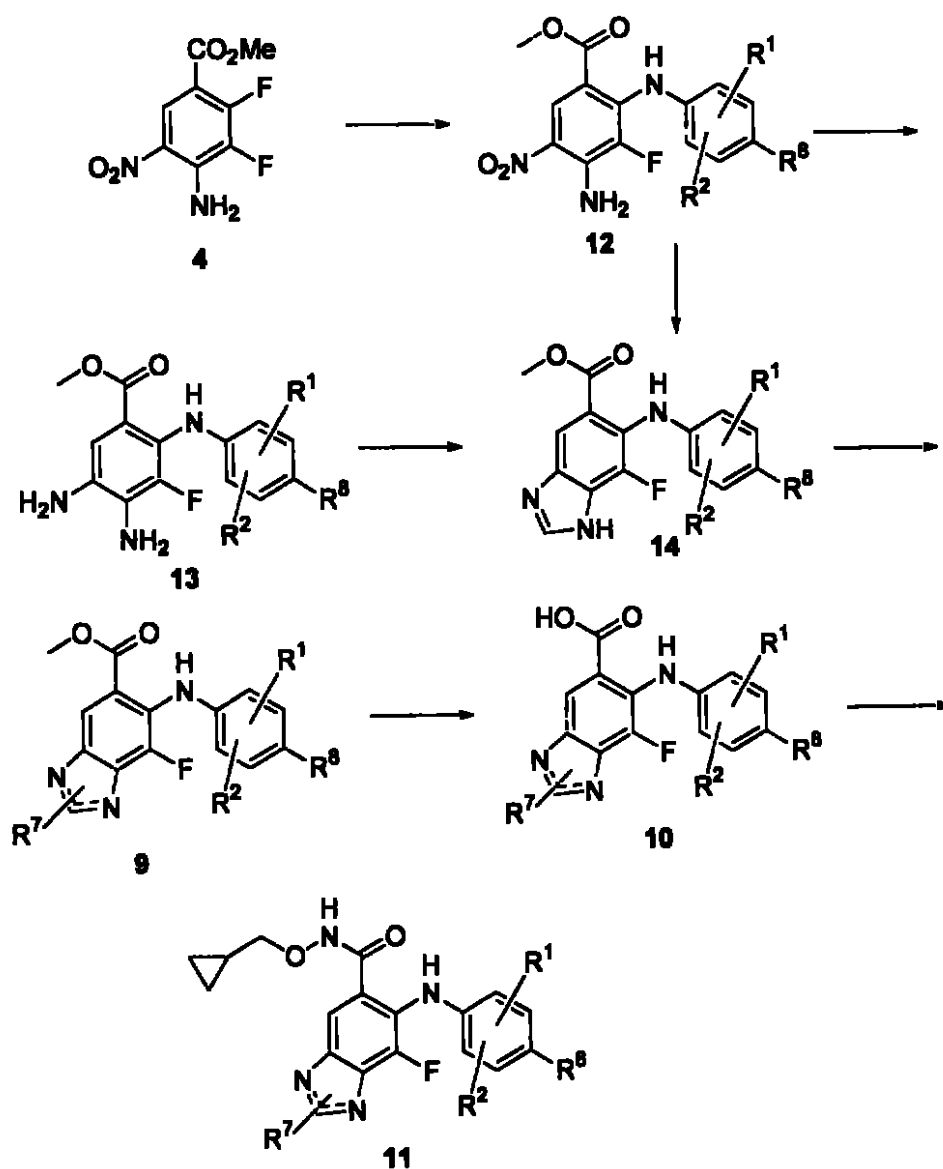
52
5x

Esquema 1a

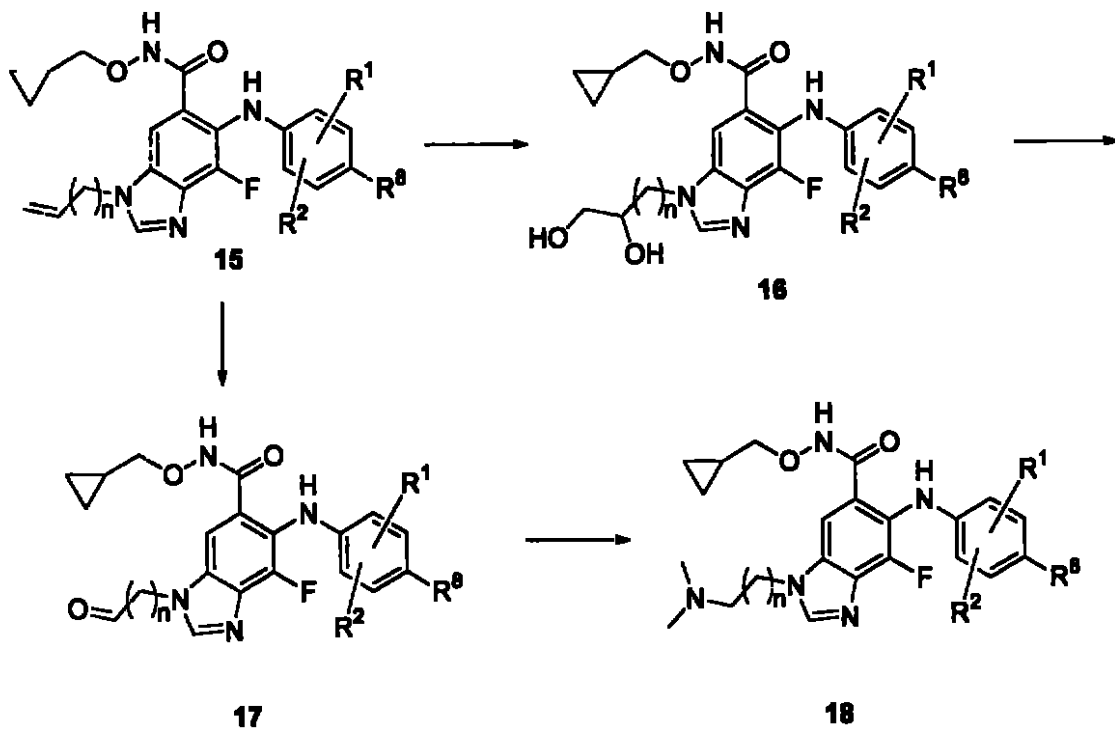


65
58

Esquema 2

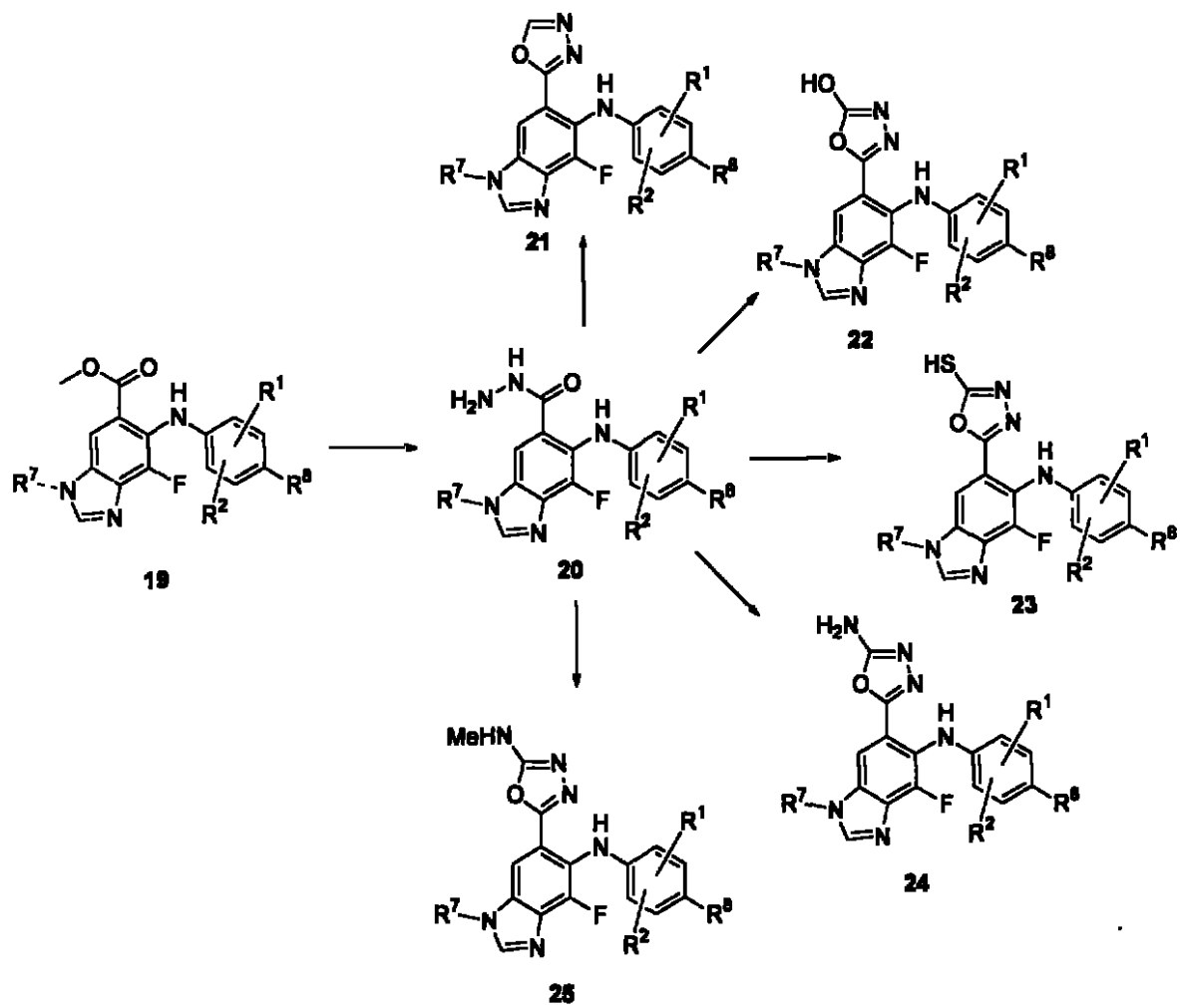


Esquema 3



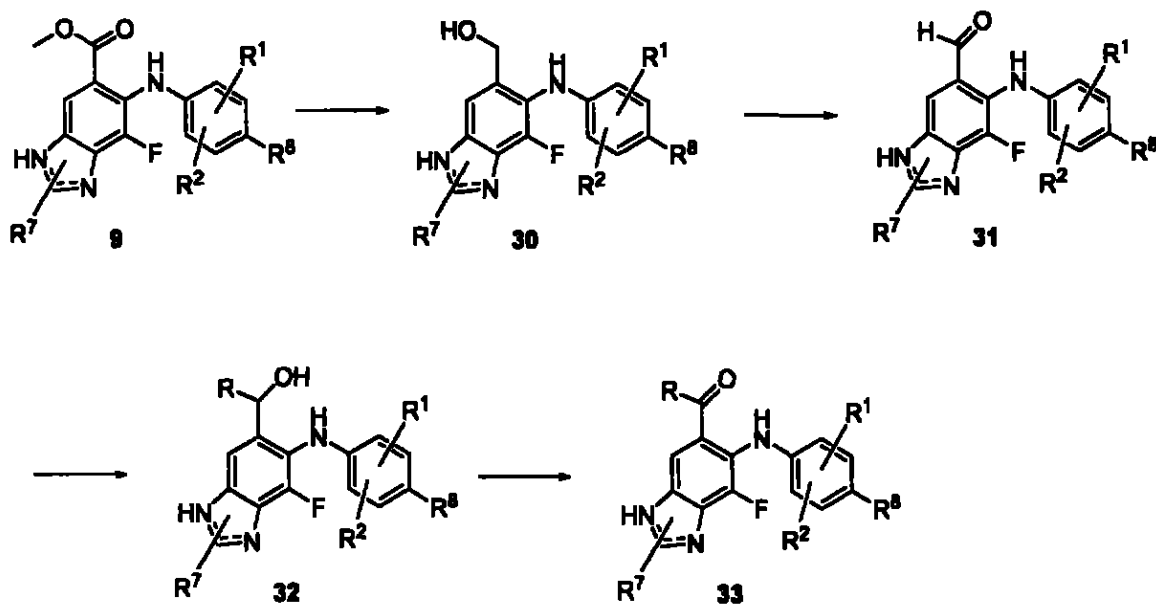
65

Esquema 4



~~66~~
61

Esquema 5



El esquema 1 representa la síntesis de compuestos de la presente invención. En el paso 1, el ácido se nitra utilizando condiciones estándar preferibles ahumando ácido nítrico en H_2SO_4 . En el paso 2, la anilina se prepara mediante el desplazamiento de fluoruro con NH_4OH a temperatura ambiente en agua seguido por la acidificación cuidadosa con ácido mineral concentrado a pH cerca de 0. En el paso 3, el éster se prepara mediante métodos estándar que incluyen en forma no taxativa Esterificación de Fisher ($MeOH$, H_2SO_4), y reacción con $TMSCHN_2$ en solventes orgánicos adecuados como PhMe/ $MeOH$ o THF/ $MeOH$. En el paso 4, el derivado de dianilino se prepara calentando (de $60^\circ C$ a $200^\circ C$) el éster con un exceso de la anilina apropiada pura o en un solvente orgánico como xilenos. Por ejemplo,

62

cuando $R^1 = \text{Me}$ y $R^2 = \text{H}$ el método preferido es agitar el éster con 10 equivalentes de anilina en xilenos a reflujo hasta la reacción completa. En el paso 5, el nitro areno se reduce para producir la diamina mediante condiciones estándar, que incluyen en forma no taxativa H_2 , y Pd/C o $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ o Níquel de Raney en un solvente orgánico como EtOH o THF, Fe en AcOH, Zn en AcOH o Zn, NH_4Cl (acuoso) en MeOH. En el paso 6, al diamina se cicla calentando con ácido fórmico puro o acetato de formamidina en un solvente apropiado como EtOH. Alternativamente, cuando R^1 o R^2 no equivale a halo el nitro areno puede convertirse directamente en el bencimidazol en el paso 7 calentando en ácido fórmico con $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ u otra fuente de paladio como Pd/C . En el paso 8, se puede incorporar un haluro mediante métodos estándar, que incluyen en forma no taxativa NBS o NCS y pTsoH en cosolventes orgánicos como THF y MeOH. En el paso 9, el bencimidazol se alquila para dar una mezcla casi igual de productos N1 y N3 que se separan mediante técnicas estándar, que incluyen, por ejemplo, cromatografía y trituración. Al alquilación se logra utilizando un agente de alquilación como un haluro de alquilo y una base como NaH, o K_2CO_3 en un solvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas en la gama de 0°C a 80°C . R^7 puede modificarse más mediante diferentes métodos sintéticos conocidos en el arte, que se ejemplifican a continuación. En el paso 10, el éster se hidroliza mediante métodos de saponificación estándar. El

63

ácido luego se convierte en el hidroxamato deseado en el paso 11 mediante procedimientos de acoplamiento estándar que incluyen en forma no taxativa EDCI, HOBt o PyBOP y la hidroxilamina apropiada en solventes orgánicos adecuados como DMF, THF o cloruro de metileno.

El Esquema 2 representa un ejemplo en el cual el sustituyente de R^8 está en la anilina antes del procedimiento de acoplamiento con el nitro éster. La descripción de la reacción es exactamente igual que para el Esquema 1 excepto que no hay ninguna necesidad de incorporar R^8 ya que está presente en la anilina desde el principio.

En el Esquema 3, se representa la preparación de derivados de N3 alquil amino bencimidazol. En el paso 1, el alqueno terminal del hidroxamato de bencimidazol N3 alquilado se dihidroxila utilizando un oxidante adecuado como OsO_4 en un solvente adecuado o $KmnO_4$ o I_2 , $AgOAc$, $AcOH$, agua. El diol luego se oxida adicionalmente en el paso 2 con $NaIO_4$ o $Ph(OAc)_4$ en una mezcla bifásica adecuada para dar el aldehído. Alternativamente (paso 3), el alqueno puede convertirse directamente en el aldehído mediante métodos estándar que incluyen en forma no taxativa el ozono/ Me_2S , $NaIO_4/OsO_4$ o $KmnO_4$. En el paso 4, la amina se prepara mediante aminación reductiva utilizando métodos estándar tales como $Na(CN)BH_3$, $Na(OAc)_3BH$,

16
64

$\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$, con o sin AcOH en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o THF. La aminación reductiva preferible es para tratar el aldehído con una amina, $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ y ácido acético en MeCN a temperatura ambiente.

El Esquema 4 representa la preparación de compuestos de la presente invención en donde W es heterocíclico. En el paso 1, el éster de metilo se convierte en la hidrazida agitando con hidrazina en un solvente adecuado como EtOH a temperaturas de 50°C a 100°C . El derivado heterocíclico deseado luego se prepara mediante ciclación con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol 21 la hidrazida se trata con un ortoformato como ortoformato de trietilo, y un catalizador ácido como pTsOH en un solvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50°C - 100°C). Para el hidroxí oxadiazol 22 la hidrazida puede ciclarse con un fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonil diimidazol en un solvente orgánico adecuado como tolueno a temperaturas en la gama de 50°C a 120°C . El mercapto oxadiazol 23 puede prepararse mediante la reacción con disulfuro de carbono, y una base como KOH en un solvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50°C - 100°C). El amino oxadiazol 24 puede prepararse mediante la reacción con BrCN y una base como NaHCO_3 , en un sistema de solventes bifásico adecuado como dioxano y agua a temperatura ambiente. Finalmente, el amino

20
65

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

En el Esquema 5, se representa la preparación de derivados de ceto bencimidazol. En el paso 1, el éster de metilo se convierte en el alcohol bencílico mediante métodos reductivos estándar, preferentemente LAH en THF a 0°C o NaBH₄ en EtOH:THF a temperatura ambiente. La oxidación hacia el aldehído puede lograrse en el paso 2 utilizando MnO₂ en acetona:THF a 50°C. En el paso 3, los reactivos organometálicos, tales como reactivos de organolitio y reactivos de Grignard, se pueden agregar al aldehído en THF a baja temperatura (por ejemplo, -78°C) para dar el alcohol bencílico sustituido. Los derivados de ceto pueden prepararse en el paso 4 mediante la oxidación del alcohol bencílico en condiciones estándar tales como oxidación de Swern o Dess-Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basado en sus

27
66

diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos para lo expertos en el arte, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos esos isómeros, que incluyen mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse mediante el siguiente procedimiento. MEK1 constitutivamente activa rotulada con 6 His, de extremo N (2-393) se expresa en E. coli y la proteína se purifica mediante métodos convencionales (Ahn et al, Ciencia 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ - ^{33}P -fosfato a partir de γ - ^{33}P -ATP sobre ERK2 rotulada con His con extremo de N, que se expresa en E. coli y se purifica mediante métodos convencionales, en la presencia de MEK1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 receptáculos. La mezcla de la incubación (100 μL) comprende 25 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 , 5 mM β -glicerolfosfato, 100 μM

72
67

Na-ortovanadato, 5 mM DTT, 5 nM MEK1, y 1 μ M ERK2. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, que incluyen controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Las reacciones se iniciaron agregando 10 μ M ATP (con 0,5 μ Ci γ - ^{33} P-ATP/receptáculo) y se incubaron a temperatura ambiente. Un volumen igual de TCA al 25% se agrega para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas quedan atrapadas en placas de filtro de fibra de vidrio B y la ATP rotulada en exceso se lava utilizando un cosechador Tomtec MACH III. Las placas se dejaron secar al aire antes de agregar 30 μ L/receptáculo de Packard Microscint 20, y las placas se cuentan utilizando un Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos, los compuestos de la invención presentan una IC_{50} de menos de 50 micromolares.

Los siguientes compuestos se evaluaron en el ensayo precedente y se halló que eran activas.

73
68

Compuesto N°	Actividad
8n	activo
11b	Activo
11c	Activo
11p	Activo
18i	Activo
29c	Activo
29i	Activo
29s	Activo
29t	Activo
29bb	Activo
29lll	Activo
29mmm	Activo

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

La cantidad del compuesto activo administrado depende del sujeto que se está tratando, la severidad del trastorno o

condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en la gama de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente de 1 a 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto ascendería a 0,05 a 7 g por día, preferentemente de 0,05 a 2,5 g por día. En algunos casos, los niveles de dosificación inferiores al límite inferior de la gama mencionada pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin producir ningún efecto colateral dañino, siempre que esas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día.

El compuesto activo puede aplicarse como una única terapia o puede consistir en otra u otras sustancias anti-tumor, por ejemplo aquellas que se seleccionan de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes de alquilación, por ejemplo, cis-platina, carboplatina y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracil, citosina arabinsida e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos que se revelan en la Solicitud de Patente Europea N° 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factor de crecimiento;

22/5

inhibidores de ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos tales como Nolvadex[™] (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex[™] (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluoro-metil)propionanilida). Ese tratamiento conjunto puede lograrse a través de la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

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

76
71

Ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Se puede regular adecuadamente el pH de esas formas de dosificación, si se desea.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua, y diferentes solventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, ligantes, excipientes y similares. Por lo tanto para la administración oral, se pueden emplear tabletas que contienen diferentes excipientes, tales como ácido cítrico junto con diferentes desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sucrosa, gelatina y acacia. Además, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco suelen ser útiles para propósitos de fabricación de tabletas. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, en consecuencia, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para la administración oral el compuesto activo puede combinarse con diferentes agentes edulcorantes o saborizantes, sustancias

colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionadores o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de ellas.

Los métodos de preparación de diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo son conocidos, o serán evidentes para los expertos en el arte. Por ejemplo, véase Ciencias Farmacéuticas de Remington, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª Edición (1975).

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

~~70~~
73

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

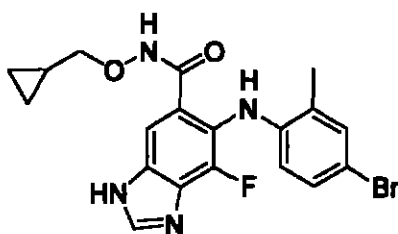
La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos que no debe interpretarse que limitan el alcance o espíritu de la invención a los procedimientos específicos descritos en ellos.

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

A continuación se dan ejemplos representativos de métodos para preparar intermedios de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1



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

2A

Paso A: Ácido 2,3,4-Trifluoro-5-nitro-benzoico 2: Un matraz de base circular de tres cuellos de 3 litros se carga con 125 mL de H_2SO_4 . Se agrega ácido nítrico humeante (8,4 mL, 199 mmol) y la mezcla se agita suavemente. Se agrega ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmol) en porciones de 5 g durante 90 minutos. La solución amarilla pardusca oscura se agita durante 60 minutos en cuyo momento la reacción es completa. La mezcla de la reacción se vierte en 1 litro de una mezcla de hielo:agua y se extrae con éter dietílico (3 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se suspende en hexanos y se agita durante 30 minutos después de cuyo tiempo se filtra para dar 29 g (92%) del producto deseado puro como un sólido amarillento: MS APCI (-) m/z 220 (M-1) detectado.

Paso B: Ácido 4-Amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3: Una solución de hidróxido de amonio (30% en agua) (35 mL, 271 mmol) se agrega a una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2 (15 g, 67,8 mmol) en 30 mL de agua a 0°C con agitación. Al completarse el agregado de hidróxido de amonio, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente con agitación. Después de 2,5 horas, la mezcla de la reacción se enfría a 0°C y se agrega cuidadosamente HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de la reacción es cerca de 0. La

80
75

mezcla de la reacción se diluye con agua (30 ml) y se extrae con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar 14 g (95%) del producto deseado puro: MS APCI (-) m/z 217 (M-1) detectado.

Paso C: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4: Una solución 2 M de TMS diazometano en hexanos (6,88 mL, 13,75 mmol) se agrega a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3 (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 mL de THF:MeOH 4:1 a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al terminar el agregado, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, el TMS diazometano en exceso se destruye agregando cuidadosamente ácido acético. La reacción luego se concentra bajo presión reducida y se seca al vacío para dar 1,95 g (92%) del producto deseado puro: MS APCI (-) m/z 231 (M-1) detectado.

Paso D: Éster metílico del ácido 4-Amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (12,0 g, 51,7 mmol) se suspende en xilenos (60 mL) y se agrega orto-toluidina (55,2 mL, 517 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 36 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura

ambiente, se diluye con éter dietílico y se lava con una solución de HCl acuosa al 10%. Los lavados acuosos se extraen con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo con una frita, enjuagando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) es casi pura mediante HPLC. La segunda (1 litro) y la tercera (1 litro) fracciones son sólo parcialmente puras. La primera fracción se concentra bajo presión reducida y se tritura con éter dietílico para dar 11,2 g (68%) del producto deseado puro como un sólido amarillo brillante: MS APCI (-) m/z 318 (M-1) detectado.

Paso E: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico **5a** (1,57 g, 4,92 mmol), ácido fórmico (25 mL, 26,5 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C (1,57 g, 2,95 mmol) en 25 mL de EtOH se están calentando con agitación a 95°C. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega 0,5 g de 20% Pd(OH)₂/C y 10 mL de ácido fórmico. La mezcla de la reacción se calienta a 95°C con agitación. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita enjuagando con EtOH.

El filtrado se concentra bajo presión reducida hasta que el producto deseado precipita. El producto se recoge mediante filtración. Concentración repetida de EtOH, filtración del producto varias veces. Se recupera 1,09 g (74%) del producto deseado puro: MS APCI (+) m/z 300 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 298 (M-1) detectado.

Paso F: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 8a: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-*o*-tolilamino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico **7a** (2,00 g, 6,68 mmol) se suspende en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (60 mL) y se enfría a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega una solución de NBS (1,20 g, 6,75 mmol) en THF/MeOH 1:1 (5 mL) seguido por una solución de MeOH (5 mL) de TsOH·H₂O (1,9 g, 10,0 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y luego se calienta a temperatura ambiente después de 1 hora. Después de 16 horas, se agrega más NBS (0,12 g, 0,67 mmol) y la mezcla de la reacción se deja agitar durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfría agregando una solución de Na₂S₂O₄ al 10%. Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado se tritura con cloruro de

83
78

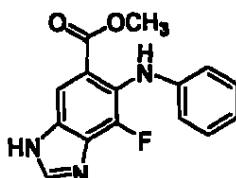
metileno para dar 2,00 g (79%) del producto deseado puro: MS APCI (+) m/z 380, 378 (M+1 patrón de Br) detectado.

Paso G: Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10a: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico **8a** (63 mg, 0,167 mmol) se suspende en MeOH (1,5 mL) y se agrega NaOH al 20% (400 μ l). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría a 0°C y la solución de HCl 1 N se agrega gota a gota hasta que el pH es de 2 a 3. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida para dar 58 mg (95%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 366, 364 (M+1 patrón de Br) detectado; MS APCI (-) m/z 364, 362 (M-1 patrón de Br) detectado.

Paso H: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 11a:
Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico **10a** (48 mg, 0,132 mmol) se disuelve en THF: cloruro de metileno 1:1 (1 mL) y se agrega base de Hunig (0,23 μ L, 1,32 mmol) seguido por PyBOP (82 mg, 0,158 mmol). Después de unos pocos minutos, se agrega

clorhidrato de ciclopropil metil hidroxilamina (20 mg, 0,158 mmol) (WO 0042022). Después de que la reacción es completa, la mezcla se divide entre cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO_3 . Las capas se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO_3 saturado y solución salina. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación mediante (eluido con cloruro de metileno:MeOH 20:1), se aíslan 25 mg (45%) del producto puro deseado: MS ESI (+) m/z 435, 433 (M+1 patrón de Br) detectado; MS ESI (-) m/z 433, 431 (M-1 patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) -134,05 (s).

Ejemplo 2



Éster metílico del ácido 7-Fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico (27a)

Paso A: Éster metílico del ácido 4-Amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a**: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (23,48 g, 101,1 mmol), el producto del Ejemplo 1, Paso C, se suspende en xilenos (125

85
80

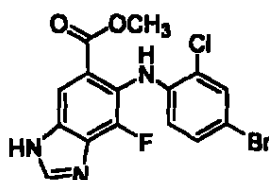
mL) y se agrega anilina (92 mL, 1011 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 125°C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitan fuera de la solución. Los sólidos se recogen mediante filtración y se lavan con xilenos y luego éter dietílico. Se recuperan 22,22 g (72,78 mmol) de un sólido amarillo que es el producto deseado puro. El filtrado se concentra bajo presión reducida, se redisuelve en cloruro de metileno y se fluye a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones deseadas se concentran bajo presión reducida para dar un sólido marrón que se tritura con éter dietílico para dar 5,47 g (17,91 mmol) de un sólido amarillo que es el producto deseado puro. El rendimiento del producto combinado es 27,69 g (90%). MS APCI (-) *m/z* 304 (M-1) detectado.

Paso B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 27a: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (16,70 g, 54,71 mmol), ácido fórmico (250 mL, 6,63 mol) y 20% Pd(OH)₂/C (9,00 g, 16,91 mmol) en etanol (250 mL) se agitan a 40°C durante dos horas bajo N₂ y luego a 95°C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celita enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar un sólido

81

amarillo. El sólido se tritura con éter dietílico para dar 13,47 g (86%) del producto deseado como un sólido tostado. MS APCI (+) m/z 286 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 284 (M-1) detectado.

Ejemplo 3



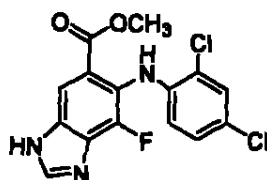
Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8b)

Paso A: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **28a**: Éster metílico del ácido 7-Fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **27a** (4,99 g, 17,51 mmol) se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (275 mL). Se agrega *N*-bromosuccinimida (3,15 g, 17,70 mmol) como un sólido y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se enfría agregando una solución saturada acuosa de bisulfito de sodio. la mezcla de la reacción luego se vierte en un embudo separador, se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, una vez con solución salina y luego se

87
82

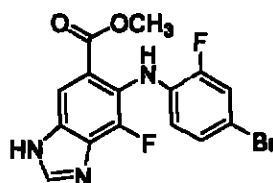
secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar 6,38 g (100%) del producto deseado puro como un sólido tostado. MS ESI (+) m/z 364, 366 (M^+ Br pattern) detectado.

Paso B: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b**: Éter metílico del ácido 6-(4-Bromo-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **28a** (6,38 g, 17,51 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (275 mL). Se agrega N-clorosuccinimida (2,36 g, 17,70 mmol) se agrega como un sólido y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que la reacción es completa (5-6 días). La mezcla de la reacción se enfría agregando una solución saturada acuosa de bisulfito de sodio para dar una suspensión. Los sólidos resultantes se recogen mediante filtración, se lavan con agua y éter dietílico y se secan bajo presión reducida para dar 6,07 g (87%) del producto deseado puro como un sólido color beige. MS ESI (+) m/z 398, 400 (M^+ patrón de Br) detectado.

Ejemplo 4

Éster metílico del ácido 6-(2,4-Dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8c)

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **27a** (1,00 g, 3,51 mmol) se suspende en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 mL) se enfría a -78°C bajo N₂. TsOH·H₂O (3,00 g, 10,50 mmol) se agrega seguido por N-clorosuccinimida (0,95 g, 7,08 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C para dar una solución y luego 30 minutos más tarde se calienta a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la reacción es completa. La mezcla de la reacción se enfría agregando una solución saturada acuosa de bisulfito de sodio y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con cloruro de metileno para dar un sólido blanco que se recoge mediante filtración para dar 1,05 g (85%) del producto deseado puro. MS ESI (+) m/z 355, 357 (M+ patrón de Cl) detectado.

BT
49**Ejemplo 5**

Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8d)

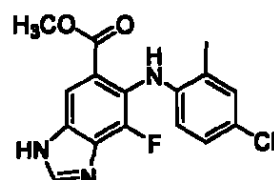
Paso A: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico **5b**: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (1,50 g, 6,46 mmol) se suspende en xilenos (7,5 mL) y se agrega 2-fluoro-fenilamine (6,24 mL, 64,6 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 140°C bajo N₂. Después de agitar durante 6 días, la reacción es completa. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1 L) para dar un filtrado naranja. El filtrado se concentra hasta secarse y luego se tritura con éter dietílico para dar un sólido amarillo brillante. La trituración se repite. El sólido amarillo se recoge para dar 1,08 g (52%) del producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 322 (M-1) detectado.

Paso B: 6-(4-Bromo-2-fluoro-phenylamino)-7-fluoro-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester **8d**: 4-Amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-phenylamino)-5-nitro-benzoic acid methyl

90
85

ester **5b** is converted by the reduction/cyclization and bromination procedures already described to yield the desired product. MS ESI (+) m/z 382, 384 (M^+ , Br pattern) detected.

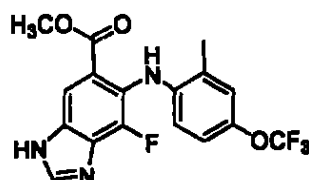
Ejemplo 6



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

Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** se convierte mediante el procedimiento ya descrito para la bromación, excepto que se utiliza N-clorosuccinimida en lugar de N-bromosuccinimida, para dar el producto deseado. MS ESI (+) m/z 334, 336 (M^+ , patrón de Cl) detectado.

Ejemplo 7



Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (8f)

Paso A. Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-

91
86

metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico **12a:**

Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (0,50 g, 2ml5 mmol) se suspende en xilenos (3 mL) y se agrega 2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 5,23 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 140°C bajo N₂. Después de agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla del material inicial y el producto. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador y éter dietílico y se agrega HCl acuoso al 10% y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con tres porciones de éter dietílico. Las capas de éter dietílico combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se redissuelve en cloruro de metileno y se fluye a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar un sólido amarillo brillante. El sólido se lava con éter dietílico y el filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica ás mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno al 100%) para dar 0,39 g (45%) del producto puro deseado como un sólido amarillo. MS APCI (-) m/z 402 (M-1) detectado.

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

Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-

42
47

trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico **12a** se convierte mediante el procedimiento de reducción/ciclación que ya se describió para dar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 384 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 382 (M-1) detectado.

Ejemplo 8

Preparación de Hidroxilaminas

Las hidroxilaminas útiles para sintetizar compuestos de la presente invención pueden prepararse de la siguiente manera

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

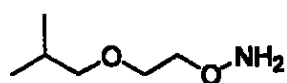
Paso A: 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona: DEAD (10 mL, 63 mmol) se agrega a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 mL, 63 mmol), PPh_3 (17 g, 63 mmol), y N-hidroxiftalimida (10 g, 62 mmol) en THF (170 mL). La solución naranja resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra al vacío y los sólidos se filtran lavando con CHCl_3 . El filtrado se concentra nuevamente, y los sólidos se filtran lavando con CHCl_3 . Este proceso se repite hasta que no se forma ningún precipitado. Los sólidos amarillentos finales se recristalizan a partir de EtOH para dar el producto deseado (7,7 g, 55 %).

Paso B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina: A una solución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona (7,7 g, 35 mmol) en

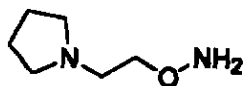
93
68

CH_2Cl_2 (30 mL) a temperatura ambiente se agrega metilhidrazina (2,0 mL, 36 mmol). La solución resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran. El solvente se destila cuidadosamente bajo presión reducida, luego el concentrado se destila bajo vacío (20 torr, 57°C - 58°C) para dar el producto deseado (2,2 g, 68%).

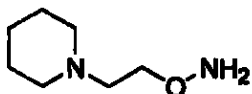
(ii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describió anteriormente utilizando los alcoholes apropiados. Los intermedios isoindol-1,3-diona se purifican mediante cromatografía rápida.



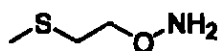
O-(2-Isobutoxi-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



O-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-hidroxilamina se utiliza directamente sin purificación.



O-(2-Piperidin-1-il-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación de Kugelrohr (temperatura de la cámara: 140°C , 1 torr).



O-(2-Metilsulfanil-etil)-hidroxilamina se purifica mediante destilación al vacío (76°C - 78°C , 20 torr).

94
59

PhS-CH2-CH2-O-NH2 O-(2-Fenilsulfanil-etil)-hidroxilamina se
 utiliza directamente sin purificación.

CH3-S-CH2-CH2-CH2-O-NH2 O-(3-Metilsulfanil-propil)-hidroxilamina se
 utiliza directamente sin purificación.

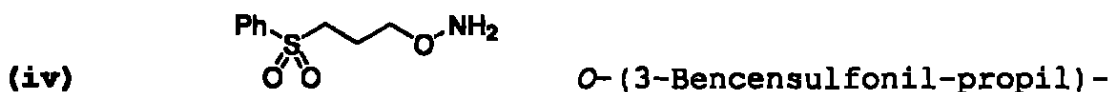
(iii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir de la isoindol-1,3-diona mediante oxidación utilizando oxona (Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287), y luego la desprotección que se describió anteriormente.

CH3-SO2-CH2-CH2-O-NH2 O-(2-Metanosulfonil-etil)-hidroxilamina se utiliza
 directamente sin purificación.

Ph-SO2-CH2-CH2-O-NH2 O-(2-Bencensulfonil-etil)-hidroxilamina se
 purifica mediante cromatografía rápida (1% MeOH en CH₂Cl₂).

CH3-SO2-CH2-CH2-CH2-O-NH2 O-(3-Metanosulfonil-propil)-hidroxilamina se
 utiliza directamente sin purificación.

Ph-S-CH2-CH2-CH2-O-NH2 O-(3-Fenilsulfanil-propil)-hidroxilamina se
 prepara a partir de PhSCH₂CH₂CH₂Br y N-hidroxiftalimida
 mediante el procedimiento de la patente WO 00/18790 y luego se
 desprotege mediante el procedimiento descrito anteriormente y
 se utiliza directamente sin purificación.

95
90

hidroxilamina se prepara a partir de la isoindol-1,3-diona precedente a través de su oxidación con oxona seguido por la desprotección descrita anteriormente y se purifica mediante cromatografía rápida (100% CH₂Cl₂ a 2% MeOH en CH₂Cl₂).

(v) Diclorhidrato de O-(2-Morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina

Paso A: Bromhidrato de O-(2-Bromo-etil)-hidroxilamina: 2-(2-Bromo-etoxi)-isoindol-1,3-diona se prepara a partir de 1,2-dibromoetano y N-hidroxiftalimida como se describe en WO 00/18790, y luego se somete al procedimiento de J. Org. Chem., 1963, 28, 1604 para dar el producto deseado.

Paso B: Éster de terc-butilo del ácido (2-Bromo-etoxi)-carbámico: A una solución de bromhidrato de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (110 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente se agrega Et₃N (0,08 mL, 0,56 mmol). La suspensión resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso 1 N y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía rápida (100% CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (81 mg, 75%).

Paso C: Éster de terc-butilo del ácido (2-Morfolin-4-il-etoxi)-carbámico: A una solución de éster de terc-butilo del ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico (252 mg, 1,05 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se agrega morfolina (0,14 mL, 1,6 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante 7 horas a 50°C. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa acuosa se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía rápida (2% MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) m/z 247 detectado.

Paso D: Diclorhidrato de O-(2-Morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina: A una solución de éster de terc-butilo del ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico (118 mg, 0,48 mmol) en MeOH (1 mL) se agrega una solución de dioxano 4 M de HCl (2,4 mL, 9,60 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de agregar HCl adicional (2,4 mL) seguido por la agitación durante 4 horas, la mezcla de la reacción se concentra al vacío para dar sólidos amarillos (82 mg, 78%).

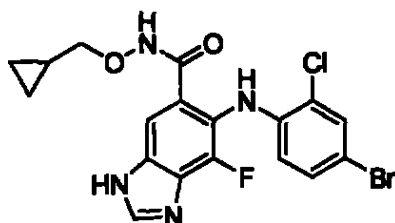
(vi) Los intermedios isoindol-1,3-diona de las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir del haluro de alquilo apropiado y N-hidroxiftalimida mediante el procedimiento que se describe dentro de *J. Heterocyclic Chem.*,

QX
92

2000, 37, 827-830. Las isoindole-1,3-dionas se desprotegen mediante el procedimiento descrito anteriormente: O-but-3-enil-hidroxilamina; O-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-hidroxilamina; O-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y O-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

(vii) Las siguientes hidroxilaminas se preparan como se describe en WO 02/06213: O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-metil-propan-2-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; y éster de terc-butilo del ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico.

Ejemplo 9



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

Paso A: Éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-clorofenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico **5b**: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico **4** (2,00 g, 8,62 mmol) se suspende en xilenos (15 mL) y se agrega 2-cloroanilina (9,06 mL, 86,15 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a 140°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 6

98
93

días, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La mezcla de la reacción se lava con agua, una solución de HCl al 10% y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se tritura con éter dietílico, dos veces, para dar 0,35 g (12%) del producto deseado puro como un sólido pardusco.

Paso B: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico **6a**: Éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico **5b** (0,30 g, 0,88 mmol) se suspende en AcOH (5 mL) se agrega polvo de zinc (0,29 g, 4,42 mmol). Después de 15 minutos, la reacción es completa. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de Celita. El filtrado se lava con agua, NaHCO_3 saturado, 10% K_2CO_3 y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida para dar 0,13 g (48%) del producto puro deseado como una espuma marrón blancuzca.

Paso C: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **7b**: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico **6a** (0,125 g, 0,404 mmol) se suspende en EtOH (2 mL) y se agrega acetato de formamidina (63 mg, 0,605 mmol). La mezcla de la

94

reacción se calienta a reflujo. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, NaHCO_3 saturado, 10% K_2CO_3 y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida para dar 0,109 g (85%) del producto puro deseado.

Paso D: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b**: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **7b** (55 mg, 0,172 mmol) se disuelve en 1:1 THF:MeOH (2 mL) y se enfría a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (49 mg, 0,258 mmol) seguido por NBS (31 mg, 0,174 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y luego, 2 horas más tarde se calienta a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se enfría agregando 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se tritura con cloruro de metileno para dar 58 mg (85%) del producto puro deseado como un sólido tostado.

Paso E: Ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-

~~95~~
95

3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10**: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-*3H*-benzoimidazol-5-carboxílico **8b** (58 mg, 0,146 mmol) se suspende en EtOH (2 mL) y se agrega 1 mL de 2 N NaOH. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo, agua y una solución al 10% de HCl. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida. La trituración con MeOH da 22 mg (39%) del producto puro deseado.

Paso F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

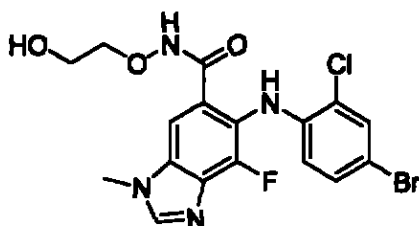
(11b): Ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-*3H*-benzoimidazol-5-carboxílico **10b** (22 mg, 0,057 mmol) se disuelve en DMF (1 mL) y se agrega HOBt (9 mg, 0,062 mmol) seguido por trietilamina (18 µL, 0,132 mmol). Se agrega clorhidrato de ciclopropil metil hidroxilamina (8 mg, 0,062 mmol) seguida por EDCI (14 mg, 0,074 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con NH₄Cl saturado, solución salina, NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida para dar 23 mg (89%) del producto puro deseado. MS APCI (+) *m/z* 455, 453 (M⁺ patrón de Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 453, 451 (M⁻ patrón de Br)

101
102
96

detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,69 (ancho s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -132,95 (s).

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1 y en este Ejemplo 9 utilizando el ácido carboxílico apropiado y la hidroxilamina apropiada:

8g		8k	
8h		8l	
8i		8m	
8j		8n	

102
97**Ejemplo 10**

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

Paso A. Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a y Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico: Una solución del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b** (150 mg, 0,38 mmol), yodometano (28 µL, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) en dimetilformamida (1,5 mL) se agita a 75°C durante una hora. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con carbonato de potasio acuoso saturado (2x), solución salina y se seca (Na₂SO₄). La cromatografía de columna rápida (20:1 cloruro de metileno/acetato de etilo) proporciona 56 mg (36%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **9a** más móvil como un sólido blanco. ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -133,5 (s). MS APCI (+)

103
98

m/z 412, 414 (M^+ , patrón de Br) detectado. También se aíslan 54 mg (35%) de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido blanco. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -139,9 (s). MS APCI (+) m/z 412, 414 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Paso B. Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10c: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **9a** (56 mg, 0,14 mmol) se disuelve en 2:1 THF/agua (3 mL) y se agrega NaOH (0,55 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,55 mmol). Después de agitar durante dos horas la reacción se reduce a un cuarto del volumen inicial a través de la evaporación giratoria y el resto se diluye con 50 mL de water. La solución acuosa se acidifica a pH 2 agregando HCl acuoso 1,0 M y se extrae con 1:1 tetrahidrofurano/acetato de etilo (3x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) de ácido carboxílico puro como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 397, 398 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Paso C: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 29a: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10c** (2,00 g, 5,0

104
99

mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmol), HOBT (0,88 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,61 mL, 2,3 mmol) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmol) se disuelven en dimetilformamida (52 mL) y se agitan a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3x), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida hacia un sólido blancuzco. La trituración del sólido con éter dietílico proporciona 2,18 g (90%) del producto deseado como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 483, 485 (M^+ patrón de Br) detectado.

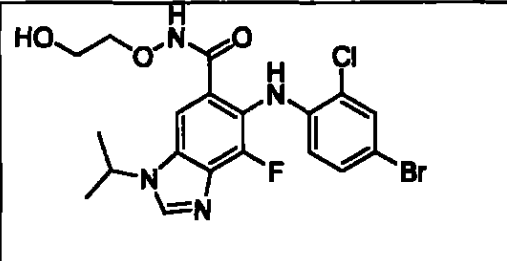
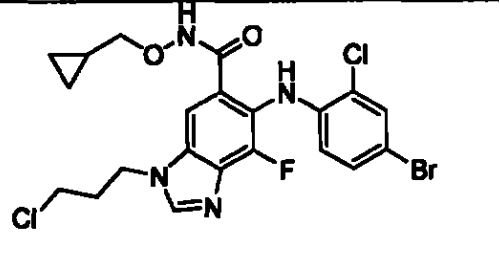
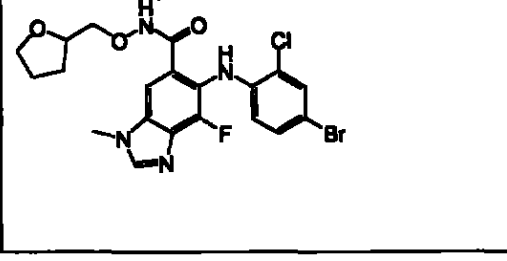
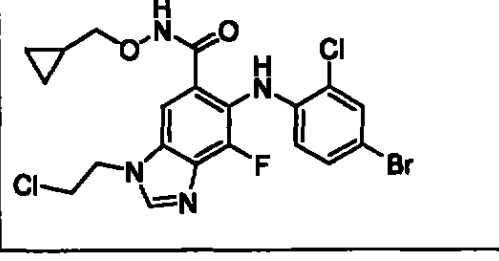
Paso D: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 29c: Ácido clorhídrico (14 mL, solución acuosa 1,0 M, 14 mmol) se agrega a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **29a** (2,18 g, 4,50 mmol) en etanol (50 mL) y la mezcla de la reacción se deja agitar durante 24 hours. La mezcla de la reacción se concentra hasta secarse mediante evaporación giratoria y los sólidos se dividen entre 3:1 acetato de etilo/tetrahidrofurano y carbonato de potasio saturado. La fase acuosa se extrae con 3:1 acetato de etilo/tetrahidrofurano (3x), los compuestos orgánicos se secan (Na_2SO_4), y se concentran para proporcionar

105
100

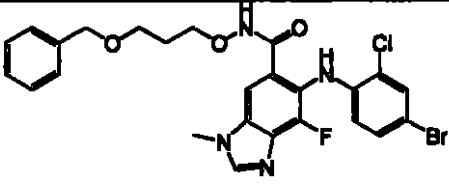
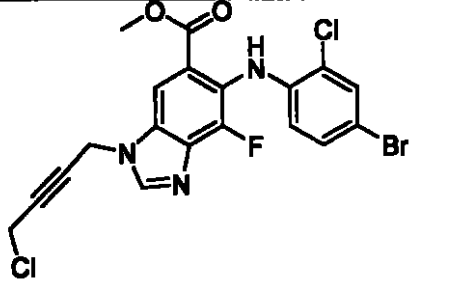
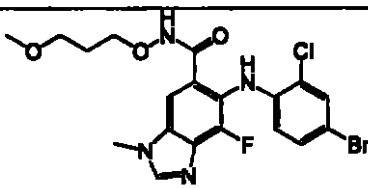
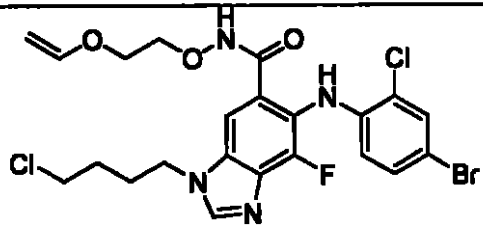
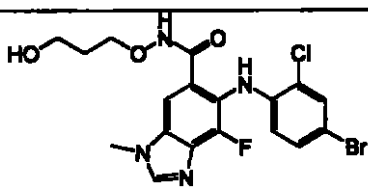
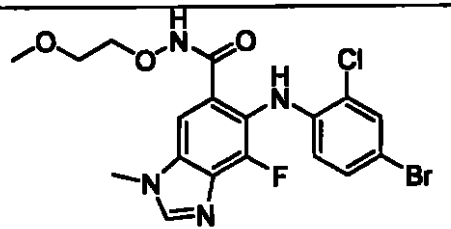
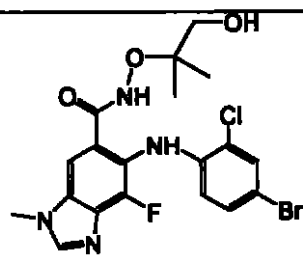
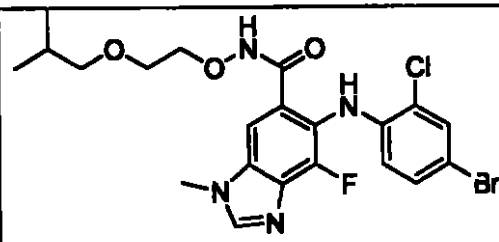
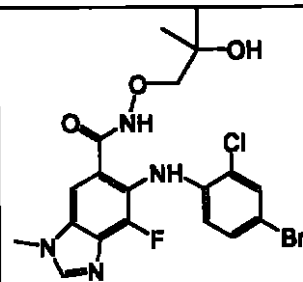
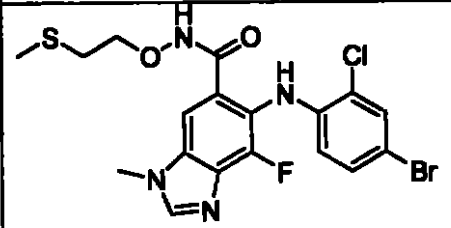
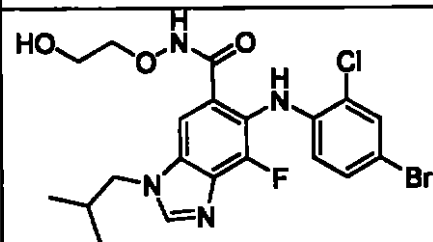
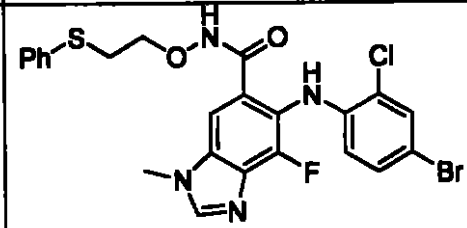
2,11 g (100%) de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 457, 459 (M^+ , patrón de Br) detectado. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, MeOH-d_4) -133,68 (s).

Ejemplo 11

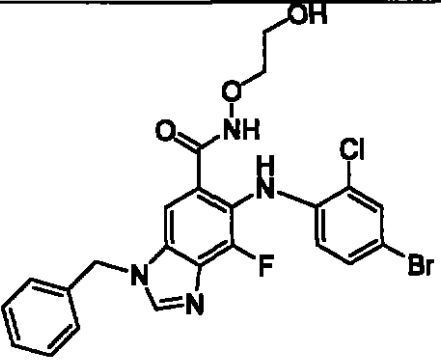
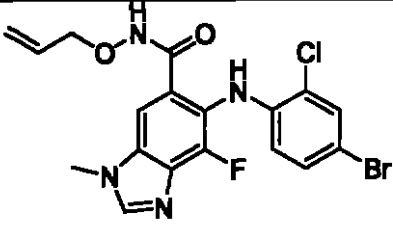
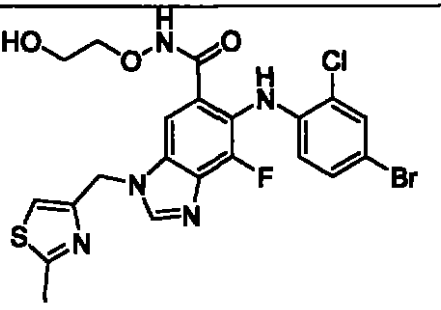
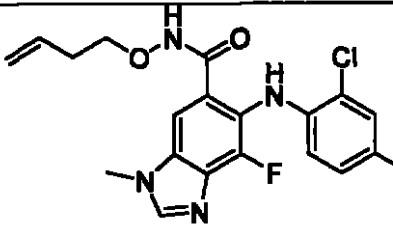
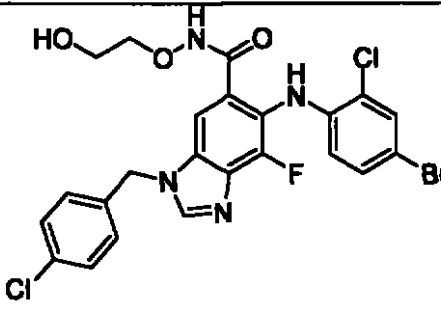
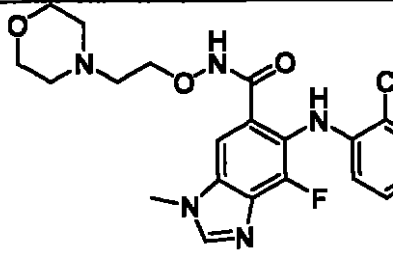
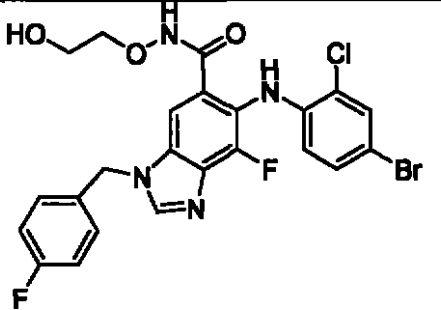
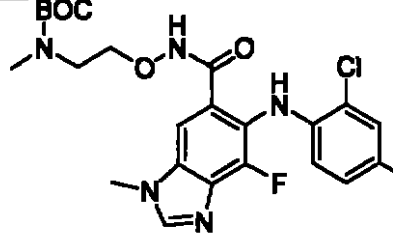
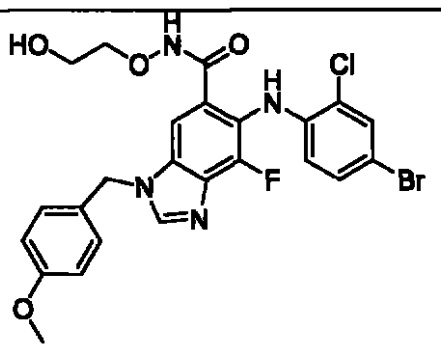
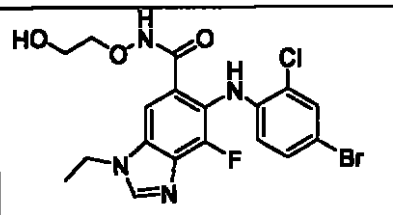
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8b** y el agente de alquilación apropiado (Paso A) y la hidroxilamina apropiada (Paso C):

29d		29ff	
29e		29gg	

106
101

29f		29hh	
29g		29ii	
29h		29jj	
29i		29kk	
29j		29ll	
29k		29mm	

29l		29nn	
29m		29oo	
29n		29pp	
29o		29qq	
29p		29rr	
29q		29ss	

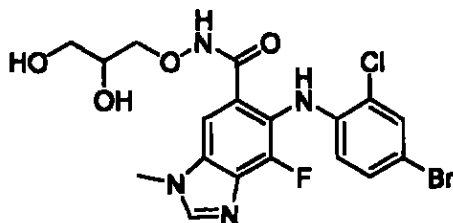
29r		29tt	
29s		29uu	
29t		29vv	
29u		29ww	
29v		29xx	

29w		29yy	
29x		29zz	
29y		29aaa	
29z		29bbb	
29aa		29ccc	
29bb		29ddd	

110
105

29cc		29eee	
29dd		29fff	
29ee		29ggg	

Ejemplo 12



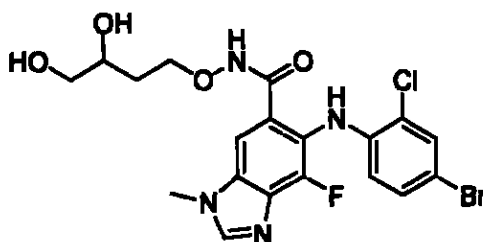
(2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico
(29hhh)

A una solución de aliloxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **29tt** (20 mg, 0,04 mmol) en 0,50 mL de 4:1 tetrahidrofurano/agua se agrega OsO_4 (41 μL , solución 0,054 M

106

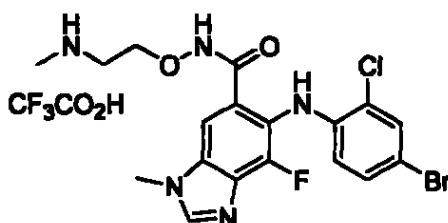
en *t*-BuOH, 0,002 mmol) seguido por NMO (7 mg, 0,06 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente durante ocho horas después de cuyo tiempo el análisis de HPLC mostró la conversión completa en el producto. La solución luego se agita con NaHSO₃ saturado y se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄). La purificación mediante FCC (DCM → 20:1 DCM/MeOH) proporciona 16 mg del producto deseado como un sólido blancuzco. MS ESI (+) *m/z* 487, 489 (M⁺, patrón de Br) detectado.

Ejemplo 13



(3,4-Dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29iii)

But-3-eniloxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico **29uu** se somete al método de hidroxilación que se describe en el Ejemplo 12. MS APCI (+) *m/z* 501, 503 (M⁺ patrón de Br) detectado.

T12
107**Ejemplo 14**

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

Preparado a partir del éster de terc-butilo del ácido (2-{[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminooxi}-etil)-metil-carbámico **29ww** mediante desprotección de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. MS APCI (+) m/z 470, 472 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -77,41 (s, 3F), -134,79 (s, 1F).

Ejemplo 15

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8a** y el agente de alquilación apropiado (Paso A) y la hidroxilamina apropiada (Paso C):

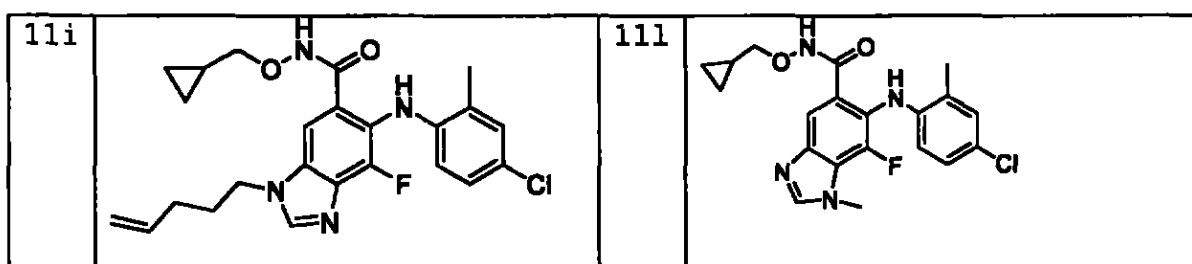
11c		11e	
11d		11f	

Ejemplo 16

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8a** y el agente de alquilación apropiado (Paso A) y la hidroxilamina apropiada (Paso C):

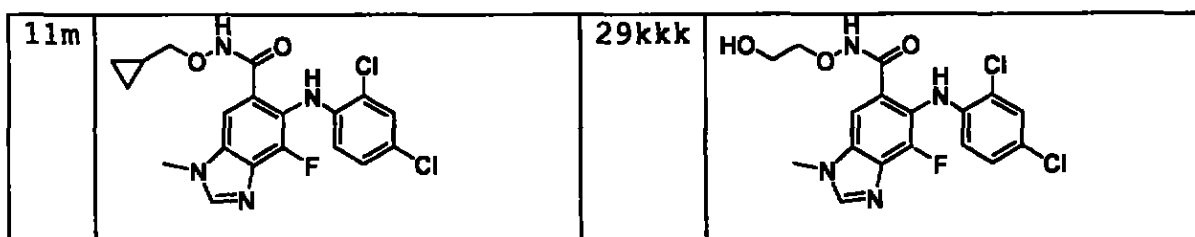
11g		11j	
11h		11k	

144
109



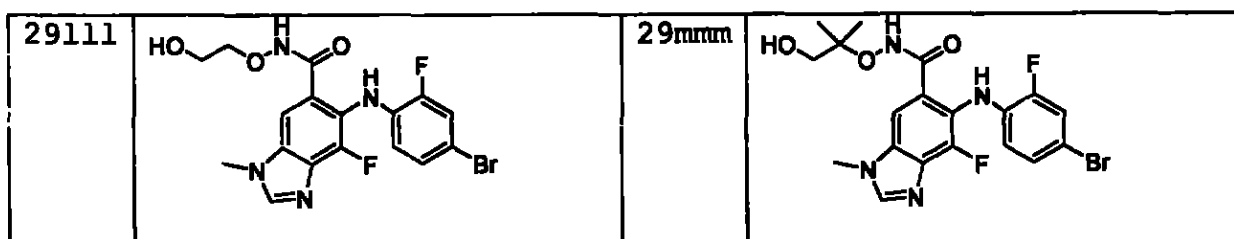
Ejemplo 17

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8c** y el agente de alquilación apropiado (Paso A) y la hidroxilamina apropiada (Paso C):



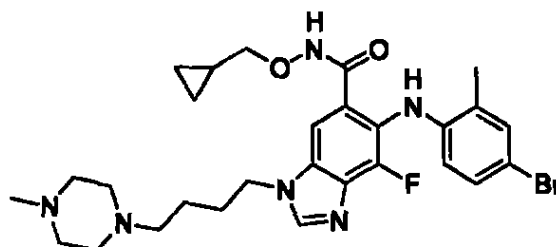
Ejemplo 18

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 10 utilizando el éster metílico **8d** y el agente de alquilación apropiado (Paso A) y la hidroxilamina apropiada (Paso C):



110

Ejemplo 19



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (11o)

Paso A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **9b**: Éster metílico 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico **8a** (0,915 g, 2,419 mmol) se suspende en DMF (18 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregan bromopenteno (0,430 mL, 3,629 mmol) y K_2CO_3 (0,502 g, 3,629 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 80°C. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 100 mL de 1:1 acetato de etilo:éter dietílico. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. Los productos N3 y N1 se separan mediante cromatografía de columna rápida, se eluyeron con 20:1 cloruro de metileno:acetato de etilo. La separación completa de los isómeros se obtiene realizando dos separaciones cromatográficas. El producto de R_f más alto es producto de N3 **9b**, mientras que el producto de R_f más bajo es el producto de

x16
111

N1. La recuperación del producto de N3 **9b** es 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1 patrón de Br) detectado. La recuperación del producto de N1 fue 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1 patrón de Br) detectado.

Paso B: Ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10d: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 9b se disuelve en 1:1 THF:MeOH (10 mL) y se agrega una solución 1 N de NaOH (2,3 mL). Después de 5 horas, los solventes orgánicos se remueven bajo presión reducida y el residuo se diluye con agua y 100 mL de 1:1 THF:acetato de etilo. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar 0,39 g (100%) del producto puro deseado como un sólido amarillo claro.

Paso C: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11f: Ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10d (0,390 g, 0,902 mmol) se disuelve en 1:1 THF:cloruro de metileno (6 mL) y se agrega una base de Hunig (0,346 mL, 1,985 mmol) seguido por PyBOP (0,563 g, 1,083 mmol). Después de 10

112

minutos, se agrega clorhidrato de ciclopropil metil hidroxilamina (0,134 g, 1,083 mmol). Después de 16 horas la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0,1 N, NaHCO₃ saturado y solución salina. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El residuo amarillo crudo se purifica mediante FCC se eluyó con acetato de etilo para dar 0,315 g (70%) del producto puro deseado como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 503, 501 (M+1 partón de Br) detectado.

Paso D: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11m: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11f (0,307 g, 0,612 mmol) se disuelve en 4:1 THF:agua (8 mL) y luego se agrega 1,134 mL (0,061 mmol) de una solución 0,054 M de OsO₄ en t-BuOH, seguido por NMO (0,093 g, 0,796 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de la reacción se enfría agregando una solución de NaHS₂O₃ al 10%. Después de 10 minutos, la mezcla de la reacción se filtra a través de Celita enjuagando con acetato de etilo y cloruro de metileno. El filtrado se diluye con acetato de etilo y se lava con 0,01 N HCl, y solución salina. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante FCC con 9:1 acetato de etilo:MeOH

para dar 0,244 g (74%) del producto puro deseado.

Paso E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H benzoimidazol-5-carboxílico 11n: A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11m** (0,244 g, 0,456 mmol), THF (5 mL) y tampón de fosfato a pH 7 (3 mL) se agrega peryodato de sodio (0,195 g, 0,911 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃, y solución salina. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida para dar un sólido naranja. La purificación mediante FCC eluido con 4:1 cloruro de metileno:MeOH da 0,189 g (82%) del producto puro deseado como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 505, 503 (M+1 patrón de Br) detectado; MS APCI (-) m/z 503, 501 (M-1 patrón de Br) detectado.

Paso F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11o: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H benzoimidazol-5-carboxílico **11n** (15 mg, 0,030 mmol) se disuelve en MeCN (500 µl) y se agrega metilpiperazina (10 µL, 0,089 mmol) mediante AcOH (5 µL, 0,089 mmol). Después

XG
114

de 5 minutos, se agrega triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (12 mg, 0,045 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 y solución salina. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) se concentra bajo presión reducida para dar 12 mg (69%) del producto puro deseado como un sólido blanco. MS APCI (-) m/z 587, 585 (M-1 patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,1 (singulete ancho, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (quin, 2H), 1,55 (quin, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (qt, 2H), 0,22 (qt, 2H).

Ejemplo 20

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 19 utilizando el bencimidazol alquenilo sustituido apropiado y la amina apropiada en la aminación reductiva (Paso F):

115

18a		18o	
18b		18p	
18c		18q	
18d		18r	
18e		18s	

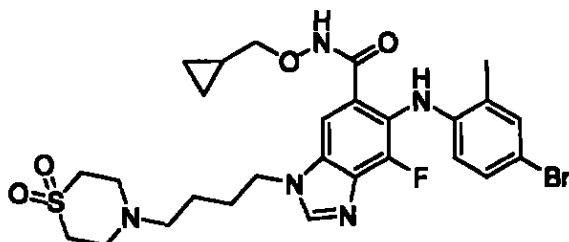
12x
116

18f		18t	
18g		18u	
18h		18v	
18i		18w	
18j		18x	
18k		18y	

122
117

18l		18z	
18m		18aa	
18n		18bb	

Ejemplo 21



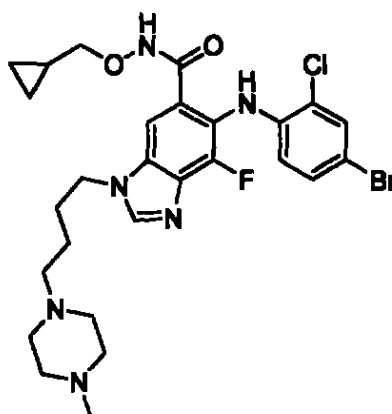
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-[4-(1,1-dioxo-1²-tiomorfolin-4-il)-butil]-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (18cc)

A una solución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico **18l** (8 mg, 0,014 mmol) en 1:1:1 agua/acetona/MeOH (1 mL) se agrega NMO (1,6 mg, 0,014

123
118

mmol) y tetróxido de osmio (250 μ , solución 0,054 M en t-BuOH, 0,014 mmol). Después de agitar durante 24 horas, la solución se diluye con tiosulfato de sodio saturado, se agita durante 10 minutos y se diluye con acetato de etilo. La solución se lava con solución salina (2x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida hacia un sólido gris. FCC (10:1 diclorometano/metanol) proporciona 6 mg (71%) del producto deseado como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 622, 624 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Ejemplo 22



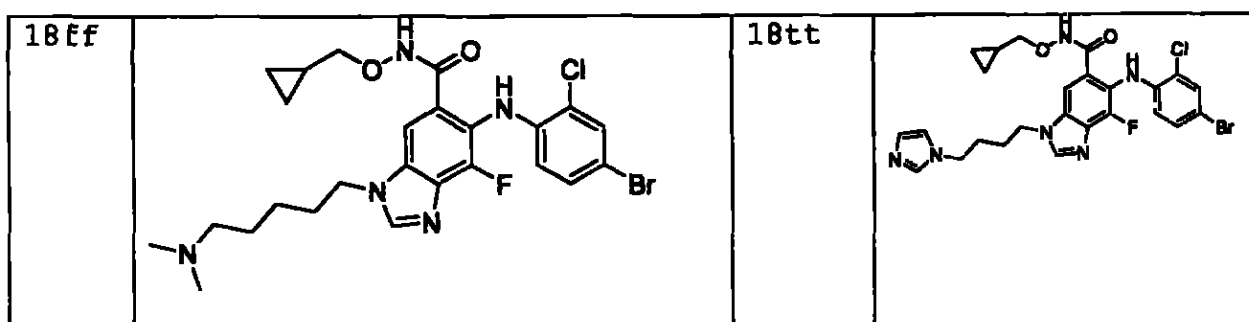
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (18dd)

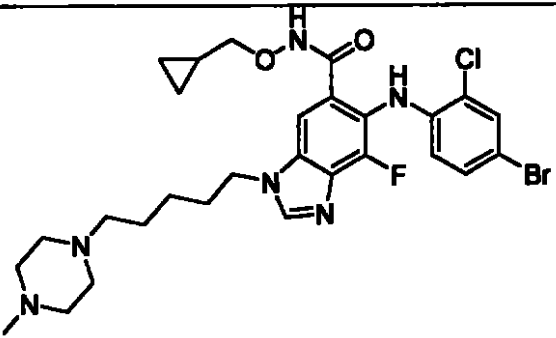
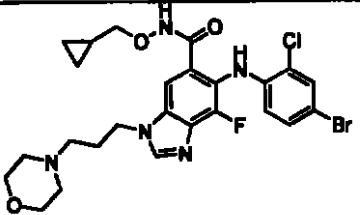
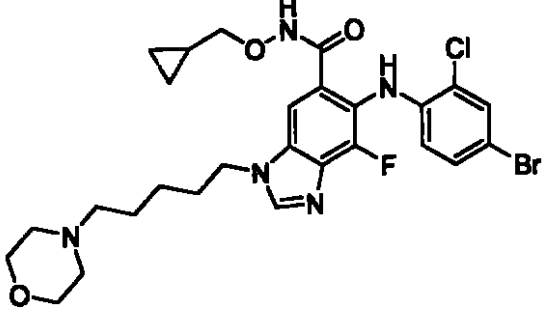
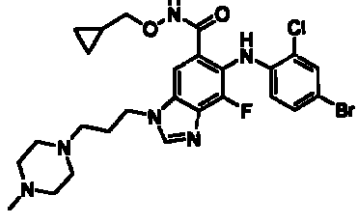
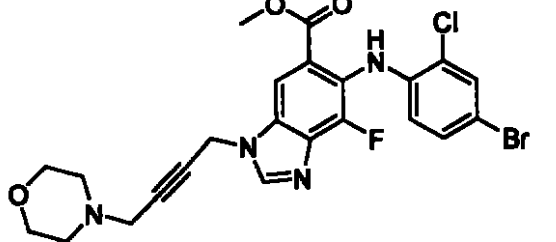
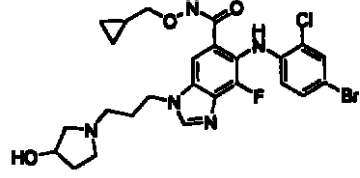
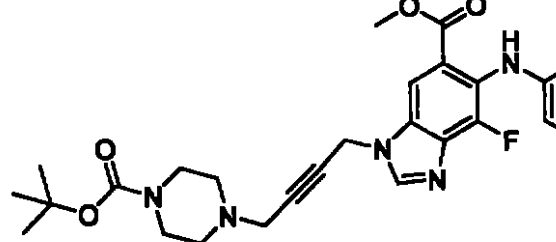
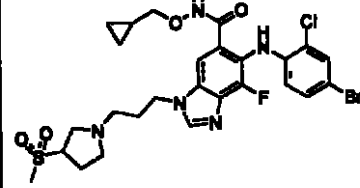
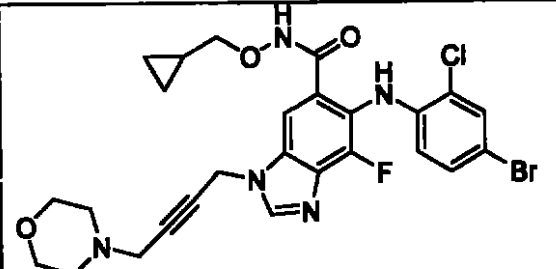
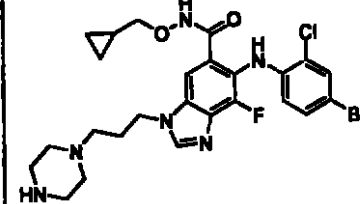
Una solución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **18ee** (10 mg, 0,018 mmol), yoduro de sodio (14 mg, 0,092 mmol), y 1-metil-piperazina (10 μL ,

0,092 mmol) se agitan a 85°C durante tres horas. La mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua, se lava dos veces con carbonato de potasio acuoso saturado, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida hacia un aceite amarillo. La cromatografía de columna rápida (1:1 diclorometano/metanol seguido por metanol seguido por 20:1 metanol/trietilamina) da el producto puro (8 mg, 72%) como una espuma blancuzca. MS ESI (+) m/z 607, 609 (M⁺, patrón de Br) detectado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ. 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,22 (d, 2H).

Ejemplo 23

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 22, utilizando una amina apropiada y cloruro de alquilo primario.

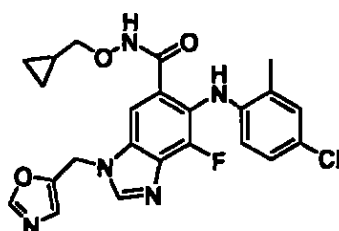


18gg		18uu	
18hh		18vv	
18ii		18ww	
18jj		18xx	
18kk		18yy	

122

18rr		18fff	
18ss			

Ejemplo 24



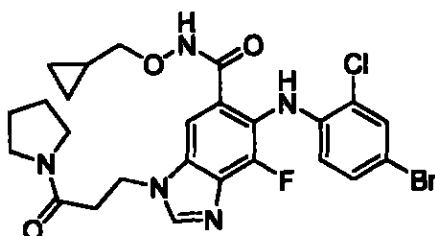
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-oxazol-5-ilmetil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (18ggg)

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmol) se disuelve en metanol (2 mL). Se agregan carbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmol) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmol). La mezcla de la reacción se agita a reflujo durante 16 horas bajo N₂, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se vierte en un embudo separador y se lava con agua y solución salina. Las

x28
123

capas acuosas combinadas se reextraen con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (eluyendo con 15:1 cloruro de metileno:metanol) para dar 0,011 g (50%) del producto deseado. MS APCI (+) m/z 470, 472 (M^+ , patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,11 (br s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) -134,54 (s).

Ejemplo 25



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

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

124

fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b** (0,50 g, 1,25 mmol) se disuelve en DMF (8 mL) bajo N₂ y K₂CO₃ (0,26 g, 1,88 mmol) se agrega (1,84 mL, 12,54 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a 90°C con agitación. Después de 4 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (3x) y solución salina, se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida eluyendo con cloruro de metileno:acetato de etilo 19:1 da 0,41 g (62%) del producto deseado.

Paso B: Sal de TFA del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (0,5 mL) y se agrega TFA (0,5 mL). Después de 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra hasta secarse para dar 0,49 g (88%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) *m/z* 472, 470 (M+ patrón de Br) detectado; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,89 (t, 2H).

Paso C: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-

130
125

fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: A una solución de metil éster del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,8 mL) se agrega HOBt-H₂O (24 mg, 0,16 mmol), Et₃N (0,043 mL, 0,31 mmol), pirrolidina (0,011 mL, 0,13 mmol), y EDCI (34 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc y agua, se lava con NH₄Cl acuosa saturada, solución salina, NaHCO₃ acuosa saturada, solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío para dar un material crudo que se purifica mediante cromatografía rápida (3% MeOH en CH₂Cl₂) para obtener 45 mg (67%) del producto deseado: MS APCI (+) *m/z* 523, 525 (M⁺, patrón de Br) detectado.

Paso D: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: A una solución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmol) en THF/H₂O (1.5 mL/0,75 mL) se agrega 0,20 mL (0,20 mmol) de 1 N LiOH acuoso a temperatura ambiente. La solución resultante se agita durante 16 horas. La mezcla de la reacción se acidifica con HCl acuoso 1 N (pH 2 a 3) y se diluye con EtOAc. La capa

134
126

orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío para dar un producto crudo (42 mg) que se utiliza directamente sin purificación.

Paso E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 18hhh: El compuesto del título se prepara a partir de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico y clorhidrato de O-ciclopropilmetil-hidroxilamina mediante el procedimiento de acoplamiento estándar que se describe en el Paso A: MS APCI (+) m/z 578, 580 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,39 (890m, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -132,94 (s, 1F).

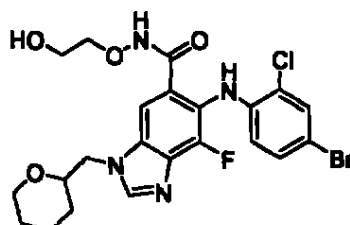
Ejemplo 26

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos en el Ejemplo 25 utilizando el éster metílico 8b y las aminas apropiadas:

23²
12x

18iii		18kkk	
18jjj			

Ejemplo 27



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

Paso A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11q**: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b** (0,25 g, 0,63 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se agregan 2-bromometil-tetrahidropirano (0,34 g, 1,88 mmol) carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmol) y la mezcla de la reacción se agita a 60°C durante 12

23
128

horas bajo N₂. La mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con agua y solución salina, y se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se tritura con éter dietílico para dar un sólido amarillo pálido (regioisómero de N3 mediante NMR) y un filtrado amarillo (mezcla de regioisómeros de N1 y N3 mediante NMR). Los sólidos se recogen y se lavan con éter dietílico para dar 0,12 g (37%) del producto regioisomérico de N3 puro deseado como un sólido amarillo pálido. MS ESI (+) m/z 496, 498 (M⁺, patrón de Br) detectado.

Paso B: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico
11r: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11q** se suspende en 4:1 tetrahidrofurano/agua (2,5 mL) y se agrega LiOH acuoso 1 M (2,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de la reacción es homogénea y la reacción es completa. La mezcla de la reacción se enfría a 0°C, se diluye con agua y se agrega HCl 2 M acuoso gota a gota hasta que el pH de la solución es 1-2, en cuyo momento se transforma en una suspensión. La mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador y se

24
129

diluye con acetato de etilo/tetrahidrofurano y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida 0,11 g (100%) del producto puro deseado como un sólido blanco. MS ESI (+) m/z 482, 484 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Paso C: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11s: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11r (0,11 g, 0,23 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 mL). Se agregan HOBT (0,037 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,094 mL, 0,68 mmol). Luego se agregaron O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmol) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmol) y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente bajo N_2 hasta que la HPLC muestra que la reacción es completa (2-3 días). La mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava sucesivamente con NH_4Cl saturado acuoso (2x), solución salina (1x), bicarbonato de sodio saturado acuoso (2x), agua (1x), y solución salina (1x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con 15:1 cloruro

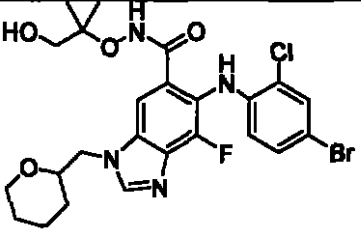
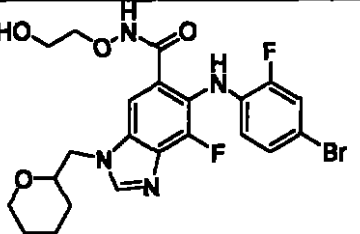
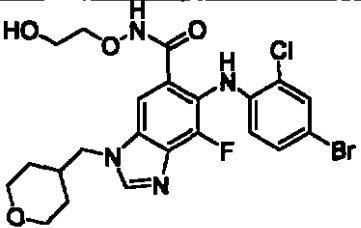
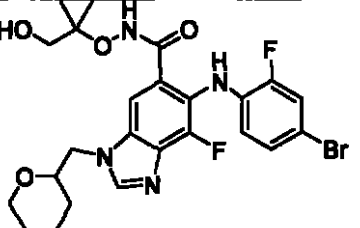
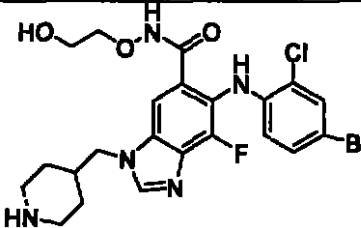
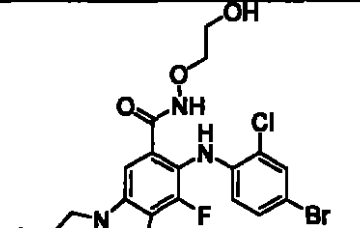
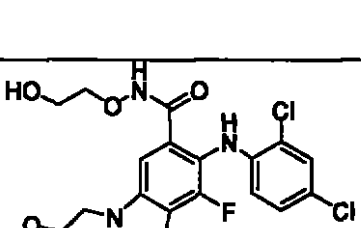
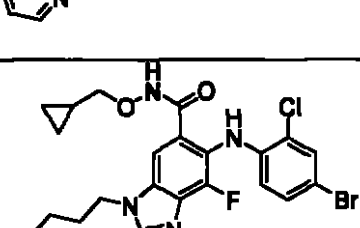
135
130

de metileno:metanol) para dar 0,039 g (79%) del producto puro deseado como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 567, 569 (M^+ , patrón de Br) detectado.

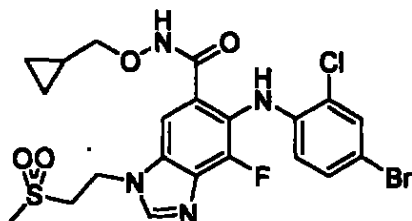
Paso D: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11p: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11s** (0,039 g, 0,068 mmol) se disuelve en etanol (2 mL) y se agrega 2 M HCl acuoso (200 μ L). La mezcla de la reacción se diluye con agua y luego se neutraliza con 2 M NaOH acuoso (200 μ L) hasta pH 7 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide entre acetato de etilo y solución salina en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida para dar 0,034 g (91%) del producto puro deseado como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 541, 543 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,40 (dd, A de patrón de ABX, 1H), 4,28 (dd, B de patrón de ABX, 1H), 3,92 (m, X de patrón de ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -134,87 (s).

Ejemplo 28

Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares al descrito en el Ejemplo 27 utilizando el éster metílico y agente de alquilación apropiados (Paso A) la hidroxilamina apropiada (Paso C).

11t		11x	
11u		11y	
11v		11z	
11w		11aa	

132

Ejemplo 29

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

Paso A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11ca**: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b** (1,55 g, 3,89 mmol) se disuelve en 15 mL de DMF bajo N₂. Se agrega K₂CO₃ (0,70 g, 5,06 mmol) seguido por metilvinilsulfona (0,41 mL, 4,67 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3x) y solución salina. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con éter dietílico, repetida varias veces, da 1,16 g (59%) del producto puro deseado como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 506, 504 (M+ patrón de Br) y 400, 398 (M -

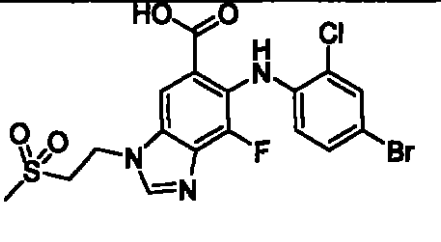
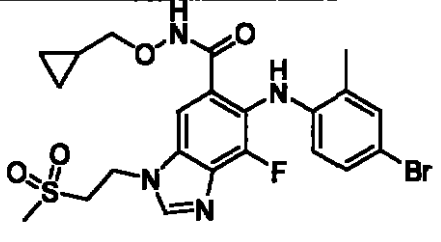
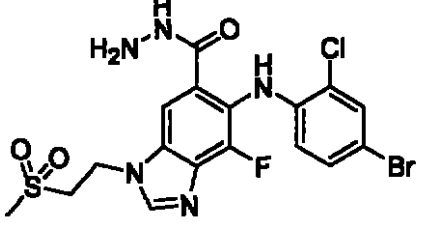
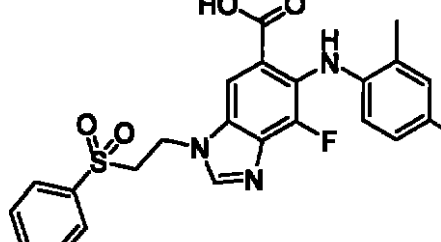
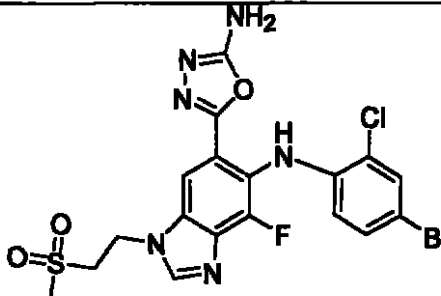
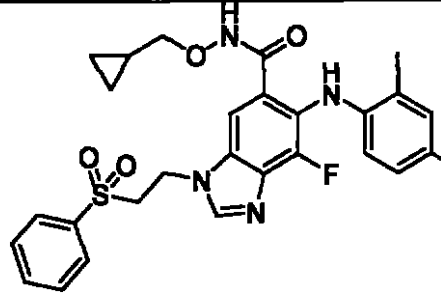
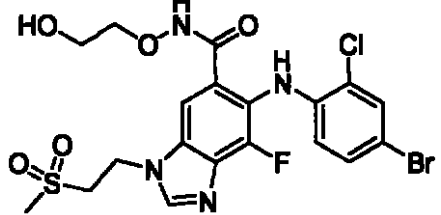
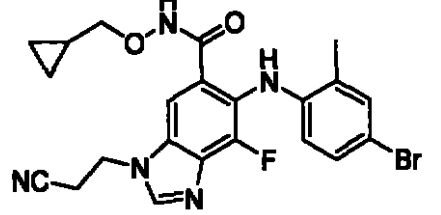
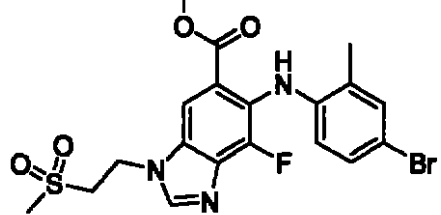
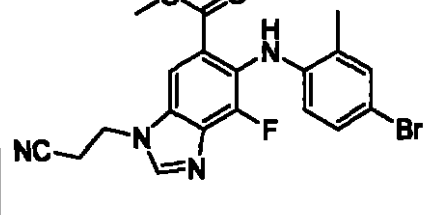
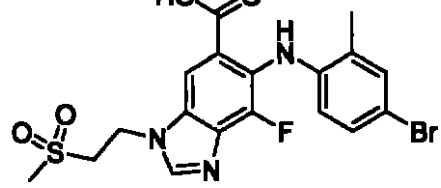
metiletilsulfona patrón de Br).

Paso B: Ciclopropoximetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11bb**: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11cc** se somete a métodos descritos anteriormente para dar ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: MS APCI (+) m/z 561, 559 (M^+ patrón de Br) y MS APCI (-) m/z 559, 557 (M^- patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ .11,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,78 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) -132,66 (s).

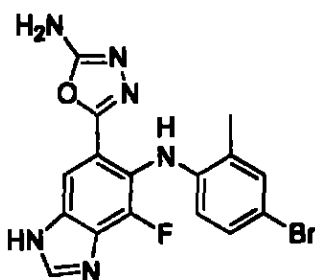
Ejemplo 30

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar utilizando el éster metílico apropiado y aceptor de Michael y métodos que se describieron anteriormente:

134

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

Ejemplo 31



[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina (24a)

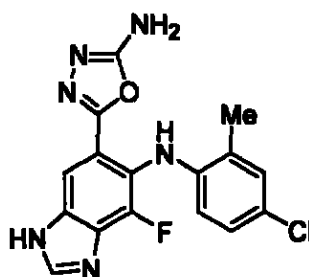
Paso A: Hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20a**: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8a** (0,051 g, 0,135 mmol) se suspende en EtOH (5 mL) y se agrega hidracina hidratada (0,118 g, 2,023 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante FCC eluyendo con 97:3 acetato de etilo:MeOH para dar 0,041 g (81%) del producto puro deseado: LC/MS ESI (+) m/z 378, 380 (M^+ patrón de Br) detectado.

Paso B: [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina **24a**: Hidrazida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-

141
136

3H-benzoimidazol-5-carboxílico **20a** (0,041 g, 0,109 mmol) se suspende en 1,4-dioxano (1,5 mL) y se agregan 36 µL de una solución 3 M de bromuro de cianógeno en cloruro de metileno. Luego se agrega NaHCO₃ (9 mg, 0,109 mmol) en agua (1,5 mL). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con agua y solución salina y se extrae con THF. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante FCC eluyendo con 98:2 acetato de etilo:MeOH da 24 mg (55%) del producto puro deseado como un sólido amarillo: LC/MS ESI (+) *m/z* 403, 405 (M+ patrón de Br) detectado; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ.12,97 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,40 (bs, 1H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 32



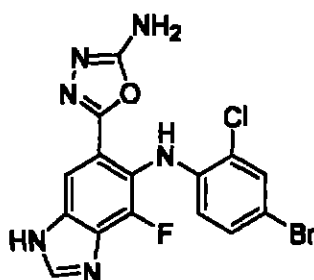
[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzoimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina (24b)

[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzoimidazol-5-il]-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina **24b** se prepara como se describió en el Ejemplo 31 iniciando con éster

142
131

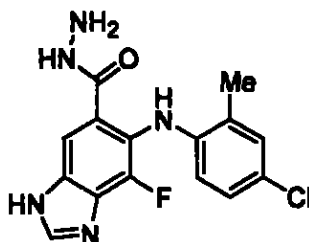
metílico del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8a**. LC/MS ESI (+) m/z 359, 361 (M^+ patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,42 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H) 7,48 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,48 (bs, 1H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 33



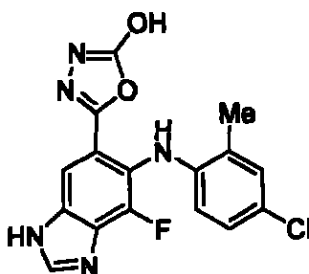
[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina (24c)

[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-il]-(4-bromo-2-cloro-fenil)-amina **24c** se prepara como se describió en el Ejemplo 31 iniciando con éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8b**. MS APCI (+) m/z 425, 423 (M^+ patrón de Br) y MS APCI (-) m/z 423, 421 (M^- patrón de Br) detectado.

143
138**Ejemplo 34**

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

Hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** se prepara como se describió en el ejemplo 31, paso A a partir de metil éster del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **8a**. LC/MS ESI (+) m/z 334, 336 (M^+ patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (bs, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (bs, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 35

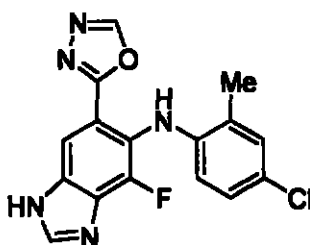
5-[6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ol (22a)

Hidracida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-

144
139

fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmol) se suspende en PhMe (2 mL) y se agrega una solución de fosgeno al 20% en PhMe (0,24 mL, 0,45 mmol). La mezcla de la reacción se agita a reflujo bajo N₂ durante 1 hora y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfría agregando una mezcla 1:1 de THF y 10% HCl (20 mL). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con THF (3x). La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida para dar 54 mg (99%) del producto deseado como un sólido amarillo: LC/MS ESI (+) m/z 360, 362 (M+ patrón de Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 36



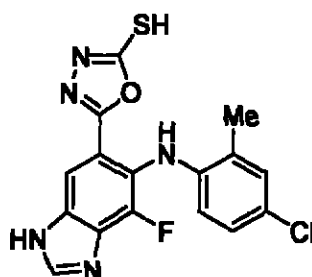
(4-Cloro-2-metil-fenil)-(4-fluoro-6-[1,3,4]oxadiazol-2-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amina (21a)

Hidrazida del ácido 6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **20b** (0,048 g, 0,144 mmol) se suspende en 3 mL de EtOH absoluto y se agrega HC(OEt)₃ (0,60 mL, 3,54 mmol) seguido por pTsOH·H₂O catalítico. La

140

mezcla de la reacción se calienta a reflujo bajo N₂. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida (97:3 acetato de etilo:MeOH) da 36 mg (73%) del producto deseado como un sólido amarillo claro. LC/MS ESI (+) m/z 344, 346 (M+ patrón de Cl) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ. 13,10 (bs, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,78 (bs, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,41 (bs, 1H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 37



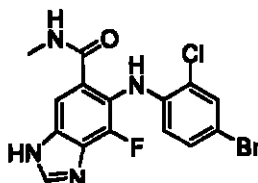
5-[6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5- il]-[1,3,4]oxadiazol-2-tiol (23a)

Hidrazida del ácido 6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **20b** (0,050 g, 0,150 mmol) se suspende en 3 mL de EtOH absoluto y se enfría a 0°C bajo N₂. Se agrega CS₂ (26 mg, 0,346 mmol) seguido por KOH en polvo (8 mg, 0,150 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a reflujo. Después de 3,5 horas, la mezcla de la reacción se enfría

146
141

agregando agua, seguido por el agregado de acetato de etilo y 1N HCl. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco: LC/MS ESI (+) m/z 376, 378 (M^+ patrón de Cl) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ . 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 38



6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (1100)

Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico **10c** (0,029 g, 0,076 mmol) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,1mL). HOBT (0,016 g, 0,10 mmol), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol), metilamina (0,059 mL, 0,12 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano), y EDCI (0,019 g, 0,10 mmol) se agregan consecutivamente a la mezcla de la reacción a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas bajo N_2 . La mezcla de la reacción se vierte en un embudo separador y se diluye con acetato de etilo y agua y las capas se separan. La capa de

~~142~~
142

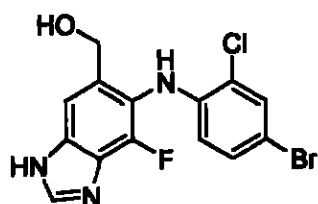
acetato de etilo se lava sucesivamente con NH_4Cl saturado acuoso (2x), solución (1x), bicarbonato de sodio saturado acuoso (2x), agua (1x), y solución salina (1x), se seca (MgSO_4) y se concentra bajo presión reducida. El sólido resultante se purifica mediante FCC (eluyendo con 19:1 cloruro de metileno:metanol) para dar 0,013 g (42%) del producto puro deseado. MS APCI (+) m/z 397, 399 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (ancho s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2,75 (s y s, 3H total, rotámeros de amida). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -132,69 (s).

Ejemplo 39

Los siguientes compuestos se preparan utilizando métodos similares al descrito anteriormente en el Ejemplo 38, utilizando el ácido carboxílico y amina apropiados. En los casos que contienen dos funcionalidades de amina, se utiliza la mono Boc amina protegida en la reacción de acoplamiento y el grupo Boc más tarde se remueve en un paso final en condiciones de desprotección de la TFA estándar.

~~142~~
143

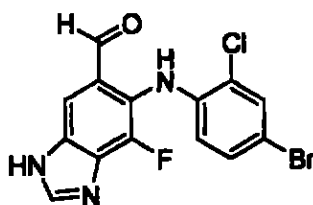
11pp		11uu	
11qq		11vv	
11rr		11ww	
11ss		11xx	
11tt			

Ejemplo 40

144

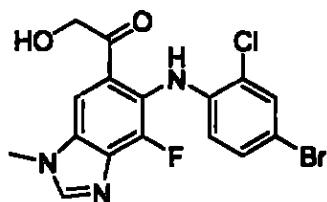
**[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-
11]-metanol (10a)**

Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8b** (1,06 g, 2,65 mmol) se suspende en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfría a -78°C . Se agrega hidruro de litio y aluminio (8,03 mL, 8,03 mmol, solución 1M en tetrahidrofurano) gota a gota a la mezcla de la reacción. Después de agitar durante 10 minutos a -78°C , la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y se hace una solución homogénea. La mezcla de la reacción se agita durante 5 minutos a 0°C y luego se enfría a -78°C . La mezcla de la reacción se enfría con MeOH, se diluye con la sal de Rochelle, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de la reacción luego se vierte en un embudo separador, se diluye con acetato de etilo y las capas se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida para dar 0,98 g (100%) del producto puro deseado como un sólido amarillo pálido. MS ESI (+) m/z 370, 372 (M^+ , patrón de Br) detectado.

~~130~~
145**Ejemplo 41**

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

[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-metanol **10e** (0,96 g, 2,58 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 mL), y se agrega MnO_2 (2,24 g, 25,8 mmol). La mezcla de la reacción se filtra a través de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 L). El filtrado se concentra bajo presión reducida a un volumen pequeño y luego se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para remover pequeñas cantidades de MnO_2 que pasan a través del gel de sílice. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna rápida (eluyendo con cloruro de metileno:metanol) para dar 0,81 g (85%) del producto puro deseado como un sólido amarillo brillante. MS ESI (+) m/z 368, 370 (M^+ , patrón de Br) detectado.

154
146**Ejemplo 42**

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

Paso A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i**: A una solución de tributil-metoximetoximetil-estano (864 mg, 2,37 mmol, preparado mediante el procedimiento informado en *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4131) en THF (8 mL) a -78°C se agrega n-BuLi (0,94 mL, 2,35 mmol, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 3 minutos, una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (59 mg, 0,15 mmol) en THF (2 mL) se agrega a -78°C . Después de agitar durante 40 minutos a -78°C , la reacción se enfría con NH_4Cl acuoso saturado a -78°C , se calienta a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra, y se purifica mediante cromatografía rápida (1,5% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI (+) m/z 458, 460 (M^+ , patrón de Br) detectado.

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

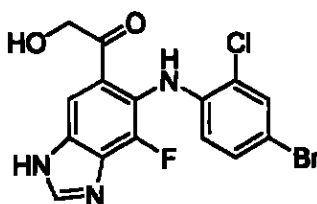
x52
147

solución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10i** (44 mg, 0,096 mmol) y el peryodinano de Des-Martin (49 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluye con éter (3 mL). Se agrega NaHCO₃ acuoso saturado (1 mL) que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado (74 mg). La mezcla resultante se agita durante 10 minutos y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío para dar un material crudo que se purifica mediante cromatografía rápida (1,5% MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado (31 mg, 71%): MS APCI (+) *m/z* 456, 458 (M⁺, patrón de Br) detectado.

Paso C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona **10**: Una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10j** (15 mg, 0,033 mmol), HCl acuoso al 10% (0,3 mL), metanol (0,01 mL), y agua (0,05 mL) se agita durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se neutraliza con NaHCO₃ acuoso saturado, y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía rápida (1,5% MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (+)

m/z 412, 414 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) -132,45 (s, 1F).

Ejemplo 43



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

Paso A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10l**: 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10f** se trata con tributil-metoximetoximetil-estano según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 42, Paso A para dar el compuesto **10l**. MS APCI (+) m/z 444, 446 (M^+ , patrón de Br) detectado.

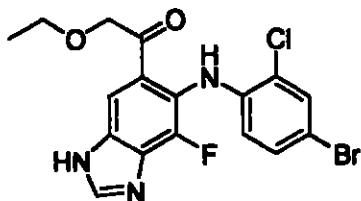
Paso B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10m**: A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 mL, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a -78°C se agrega DMSO (0,016 mL, 0,22 mmol). Después de agitar durante 3 minutos, se agrega una solución de 1-[6-(4-bromo-2-

154
149

cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol **10l** (25 mg, 0,056 mmol) en cloruro de metileno (1mL). La solución resultante se agita durante 30 minutos a -78°C. Se agrega TEA (0,1 mL, 0,71 mmol). La mezcla de la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente, se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se diluye con agua CH₂Cl₂. La capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra para dar el producto crudo que se utiliza directamente sin nueva purificación.

Paso C: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona **10k**: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona **10m** se desprotege según el procedimiento descrito en el Ejemplo 42, Paso C para dar el compuesto **10k**. MS APCI (+) *m/z* 398, 400 (M⁺, patrón de Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -133,96 (s, 1F).

Ejemplo 44



150

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

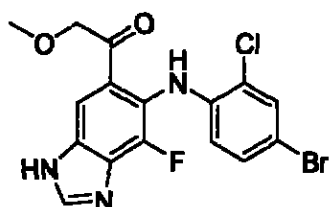
Paso A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol **10o**: A una solución de éter de litio metil etilo en THF (6 mL) (preparada a partir de 4,4'-di-terc-butilbifenilo (585 mg, 2,20 mmol), Li (18 mg, 2,59 mmol), y EtOCH₂Cl (0,20 mL, 2,05 mmol) mediante el procedimiento informado en Tetrahedron 1996, 52, 1643) se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10f** (29 mg, 0,080 mmol) en THF (1 mL) a -78°C. La solución resultante se agita durante 1 hora y luego se enfría con NH₄Cl acuoso saturado a -78°C, se calienta a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra al vacío, y se purifica mediante cromatografía rápida (100% CH₂Cl₂ a 3% a 5% MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (15 mg, 44%): MS APCI (+) m/z 428, 430 (M⁺, patrón de Br) detectado.

Paso B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanona **10n**: El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-etoxi-etanol **10o** según el procedimiento que se describe en el Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcla de la reacción no se trata con NaHCO₃.

156
157

acuoso saturado que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado. MS APCI (+) m/z 426, 428 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 1,19 (t, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -133,96 (s).

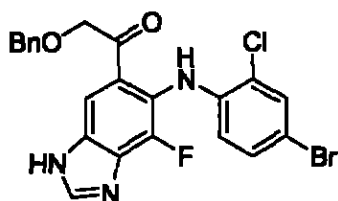
Ejemplo 45



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

1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoxi-etanona **10p** se prepara a partir de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10f** y éter de litiometil metilo mediante los procedimientos que se describen en el Ejemplo 44. MS APCI (+) m/z 412, 414 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Ejemplo 46



152

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

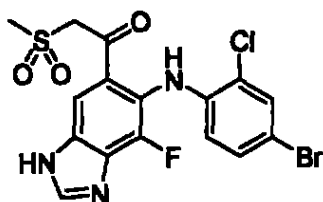
Paso A: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-etanol **10r**: A una solución de benciloximetil litio en THF (2 mL, preparado a partir de $n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OBn}$ (505 mg, 1,23 mmol) y $n\text{-BuLi}$ (0.49 mL, 1,22 mmol, 2,5 M solución en hexano) mediante el procedimiento informado en *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1481) se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10f** (51 mg, 0,14 mmol) en THF (3 mL) a -78°C . La solución resultante se agita durante 1 hora a -78°C . La reacción se enfría con NH_4Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía rápida (100% CH_2Cl_2 a 3% MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto deseado (46 mg, 68%): MS APCI (+) m/z 490, 492 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Paso B: 2-Benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-etanona **10q**: El compuesto del título se prepara a partir de 2-benciloxi-1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-etanol **10r** mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcla de la reacción no se trata con NaHCO_3 acuoso saturado que contiene tiosulfato de sodio

153

pentahidratado: MS APCI (+) m/z 488, 490 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -134,52 (s).

Ejemplo 47



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

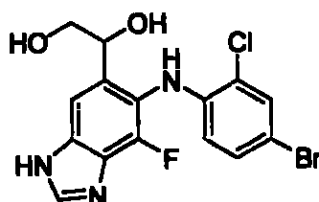
Paso A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-yl]-2-metanosulfonil-etanol **10t**: A una solución de metil sulfona (65 mg, 0,68 mmol) en THF (1,5 mL) se agrega una solución de $n\text{-BuLi}$ (0,27 mL, 0,68 mmol, 2,5 M solución en hexano) a -78°C . Después de agitar durante 5 minutos, se agrega HMPA (0,1 mL). Después de agitar durante otros 10 minutos, se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10f** (26 mg, 0,069 mmol) en THF (1 mL). La solución resultante se agita durante 1,5 horas a -78°C . La reacción se enfría con NH_4Cl acuoso saturado, se calienta a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca

159

sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía rápida (3% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado en crudo (31 mg, 96%) que se utiliza directamente sin nueva purificación: MS APCI (+) m/z 462, 464 (M^+ , patrón de Br) detectado.

Paso B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanona **10s**: El compuesto del título se prepara a partir de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metanosulfonil-etanol **10t** mediante el procedimiento que se describe en el Ejemplo 42, Paso B excepto que la mezcla de la reacción no se trata con NaHCO_3 acuoso saturado que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado: MS APCI (+) m/z 460, 462 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,15 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, acetona- d_6) -132,97 (s).

Ejemplo 48



155

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

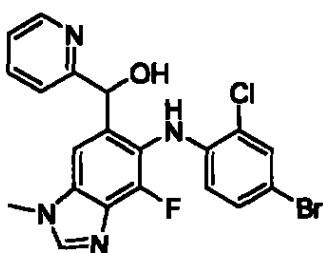
Paso A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol **10v**: A una solución del reactivo de Grignard preparada a partir de Mg y clorometil dimetilisopropoxi silano (Org. Synth. 1992, 69, 96) [4,4 mL, 3,26 mmol, solución 0,74 M (basado en 90% de pureza)] en THF, se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10f** (200 mg, 0,54 mmol) en THF (1 mL) a -78°C. Después de agitar durante 1 hora a -78°C, La reacción se enfría con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra al vacío para obtener el producto deseado en crudo que se utiliza directamente sin nueva purificación.

Paso B: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-etano-1,2-diol **10u**: Al 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-(isopropoxi-dimetil-silanil)-etanol **10v** en crudo en MeOH-THF (5 mL-5 mL) se agrega KHCO₃ (54 mg, 0,54 mmol), y KF (74 mg, 1,27 mmol), y 30% H₂O₂ acuoso (0,20 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se

156

concentra al vacío, y se purifica mediante cromatografía rápida (8% a 10 % MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto deseado (74 mg, 34%): MS APCI (+) *m/z* 400, 402 (M+, patrón de Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,62 (anchs, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 3,64 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -136,87 (s).

Ejemplo 49



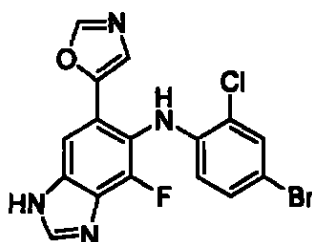
[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-il]-piridin-2-il-metanol (10w)

A una solución de 2-bromopiridina (0,10 mL, 1,04 mmol) en THF (3 mL) a -78°C se agrega n-BuLi (0,39 mL, 0,98 mmol, solución 2,5 M en hexano). Después de agitar durante 10 minutos a -78°C, se agrega una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carbaldehído **10h** (25 mg, 0,064 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de la reacción resultante se agita durante 2,5 horas a -78°C, se enfría con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía rápida (2,5% MeOH

152
157

en CH₂Cl₂) para obtener el producto deseado (18 mg, 62%): MS APCI (+) *m/z* 461, 463 (M⁺, patrón de Br) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,11 (dd, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -135,79 (s).

Ejemplo 50



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

Paso A: [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-il]-metanol **10y**: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11cc** (0,300 g, 0,594 mmol) se suspende en una mezcla de EtOH (6 mL) y THF (4 mL) bajo N₂. Se agrega NaBH₄ (0,112 g, 2,97 mmol). Después de aproximadamente 4 días de agitación, la mezcla de la reacción se enfría agregando AcOH hasta que la mezcla de la reacción alcanza pH 7. La mezcla de la reacción se concentra hasta secarse bajo presión reducida y el residuo se separa entre acetato de etilo y agua. Las capas se separan y la capa

158

orgánica se lava con agua (3x), solución salina y se seca (Na_2SO_4). La capa orgánica se concentra bajo presión reducida hasta que se forma un precipitado blanco que se recoge mediante filtración para dar 0,225 g (79%) del producto deseado puro: LC/MS ESI (+) m/z 478, 476 (M^+ patrón de Br) detectado.

Paso B: 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10x**: [6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-il]-metanol **10y** (0,050, 0,105 mmol) se disuelve en 1:1 THF:acetona (2 mL) bajo N_2 y se agrega MnO_2 (0,046 g, 0,524 mmol). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego a 55°C durante 5 horas. Se agrega MnO_2 adicional (0,046 g, 0,524 mmol) y la mezcla de la reacción se agita a 55°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentra hasta secarse y se disuelve en 10:1 cloruro de metileno:MeOH. La solución se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con 10:1 cloruro de metileno:MeOH. El filtrado resultante se concentra bajo presión reducida para dar 41 mg (82%) del producto deseado como un sólido amarillo brillante.

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

164
159

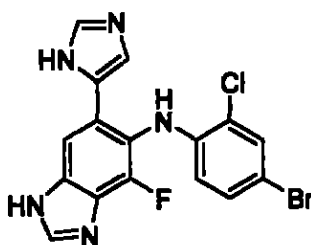
fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10x** (0,025 g, 0,053 mmol) se suspende en MeOH (2 mL) y se agrega K₂CO₃ (0,015 g, 0,105 mmol) seguido por isocianuro de tosilmetilo (0,011 g, 0,058 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo bajo N₂ durante 16 horas. Después de enfriar, se agrega isocianuro de tosilmetilo adicional (0,011 g, 0,058 mmol) y la mezcla de la reacción se calienta a reflujo bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se disuelve en acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y solución salina. Los lavados acuosos combinados se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 20:1 da 4 mg (18%) del producto deseado **10x** y 1 mg (4%) de (4-bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il]-amina.

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il)-amina **10x**. LC/MS ESI (+) m/z 409, 407 (M+ patrón de Br) detectado; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ. 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H).

165
160

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-oxazol-5-il-1H-benzoimidazol-5-il]-amina. LC/MS ESI (+) m/z 515, 513 (M^+ patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ . 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2H).

Ejemplo 51



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

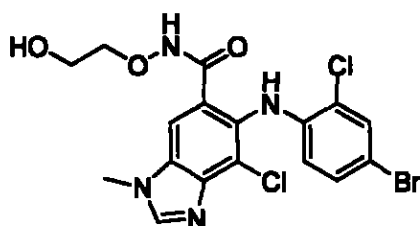
Paso A: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(toluen-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-amina **10bb**: 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído **10a** (0,050 g, 0,107 mmol) se suspende en EtOH (0,5 mL) bajo N_2 y se agrega isocianuro de tosilmétilo (0,020 g, 0,105 mmol) seguido por NaCN catalítico (1 mg). Después de 2 horas, se agregan 2 mL de THF para ayudar con la solubilidad. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se agrega un segundo equivalente de

166
161

isocianuro de tosilmétilo (0,020 g, 0,105 mmol). Después de 8 horas, la mezcla de la reacción se concentra bajo presión reducida y se utiliza como está en la reacción siguiente: LC/MS ESI (+) m/z 671, 669 (M^+ patrón de Br) detectado.

Paso B: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-6-(3H-imidazol-4-il)-1H-benzoimidazol-5-il]-amina **10aa**: (4-Bromo-2-cloro-fenil)-[4-fluoro-1-(2-metanosulfonil-etil)-6-[4-(toluen-4-sulfonil)-4,5-dihidro-oxazol-5-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-amina **10bb** (0,072 g, 0,107 mmol) se trata con 2,4 mL de una solución 2,0 M de NH_3 en MeOH en un tubo de presión sellado. La mezcla de la reacción se calienta entonces a 90°C con agitación durante 20 horas y se sigue agitando a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de la reacción se transfiere a un matraz de base circular bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida, dos veces, eluyendo con cloruro de metileno:MeOH 10:1, seguido por trituraciones sucesivas con cloruro de metileno y luego éter dietílico, da 3 mg (7%) del producto deseado: LC/MS ESI (+) m/z 408, 406 (M^+ patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ . 8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H).

167
162

Ejemplo 52

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzotriazol-5-carboxílico
(10cc)

Paso A: Ácido 3-Cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a:

Ácido 3-cloro-2,4-difluoro-benzoico 1a (3,00 g, 15,6 mmol) se agrega a una solución agitada de H₂SO₄ concentrado (16 mL) y ácido nítrico humeante (0,85 mL, 20,3 mmol). Después 3 horas se forma un precipitado. La suspensión amarilla se vierte en agua helada (100 mL). La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico (3x). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida para dar 3,50 g (95%) del producto deseado puro como un sólido amarillo pálido.

Paso B: Ácido 4-Amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico

3a: Se agrega una solución de hidróxido de amonio (6,88 g, 30% en agua, 58,9 mmol) a una solución de ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a (3,5 g, 14,7 mmol) en agua (16 mL) a 0°C con agitación. Al completar el agregado de hidróxido de amonio la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 5 horas la mezcla de la reacción se

~~168~~
163

enfria a 0°C y se agrega HCl concentrado cuidadosamente hasta que el pH de la mezcla de la reacción es casi cero. El sólido se recoge mediante filtración y se lava con agua y éter dietílico. Los sólidos se transfieren a un matraz de base circular como una solución en MeOH y EtOAc y se concentran bajo presión reducida para dar 2,96 g de un sólido amarillo. El filtrado se divide entre éter dietílico y agua y la capa orgánica se lava con solución salina. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida para dar 0,65 g del producto. Se recupera un total de 3,61 g (104%) del producto deseado, que se transporta sin nueva purificación.

Paso C: Éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 4a: A una solución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 3a (3,61 g, 15,4 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (10 mL), se agrega TMS diazometano (9,23 mL, solución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmol). Después de terminar la reacción, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación giratoria con ácido acético en la trampa. El sólido aceitoso recuperado se tritura con éter dietílico para proporcionar 1,51 g de un sólido amarillo. El filtrado se concentra y se tritura con éter dietílico para dar otro 0,69 g del sólido amarillo. Se recupera un total de 2,20 g (57%) del producto deseado.

169
169

Paso D: Éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 5c: Éster metílico del ácido 4-Amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico **4a** (2,20 g, 8,84 mmol) se suspende en MeOH (9,4 mL) y se agrega anilina (3,22 mL, 35,4 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a reflujo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 19 horas, la reacción es completa. Se agrega agua destilada (3,22 mL) a la mezcla de la reacción y se continúa refluendo durante una hora. La mezcla de la reacción se enfría a 0°C en un baño de hielo durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se filtra y se lava con agua destilada/MeOH 3:10 (65 mL en total) y luego con MeOH. El sólido se disuelve con CH₂Cl₂ y se concentra bajo presión reducida para dar 2,40 g (84%) del producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 320,3 (M-1) detectado.

Paso E: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico 6b: 4-Amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **5c** (0,50 g, 1,55 mmol) se disuelve en EtOH/MeOH 2:1 (15,5 mL). Se agregan NH₄Cl acuoso saturado (15 mL), Zn en polvo (1,02 g, 15,6 mmol), y THF (10 mL). Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de la reacción se diluye con CH₂Cl₂/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua (3x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. Los sólidos se trituran con éter para dar 0,32 g (70%) del producto desado puro.

170
165

Paso F: Éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 7c: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico **6b** (0,32 g, 1,09 mmol) y acetato de formamidina (72 mg, 1,64 mmol) en EtOH (36 mL) se calientan, con agitación a 80°C. Después de 44 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), NaHCO₃ saturado y solución salina. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida para dar 0,33 g (99%) del producto deseado puro como un sólido. MS APCI (+) *m/z* 302,3 (M+1) detectado.

Paso G: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 8g: Éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **7c** (0,327 g, 1,08 mmol) se disuelve DMF (16 mL) y se agrega NBS (0,193 g, 1,08 mmol). Después de una hora, la mezcla de la reacción se enfría agregando NaHSO₃ acuoso saturado. La mezcla de la reacción se divide entre EtOAc/THF y agua. La capa orgánica se lava con agua y solución salina. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado se tritura con éter para dar 0,225 g (54%) del producto deseado puro. MS ESI (+) *m/z* 382, 384 (M+, partón de Br) detectado.

~~124~~
166

Paso H: Éster metílico del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10dd: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **8g** (0,225 g, 0,591 mmol) se disuelve en DMF (2 mL) y se agrega NCS (79 mg, 0,591 mmol). Después de que el NCS está en solución, se agrega HCl concentrado (0,005 mL, 0,059 mmol). Después de 2 horas, se agregan bicarbonato de sodio, agua y NaHSO₃ a la mezcla de la reacción. Los sólidos se filtran y se lavan con agua y éter para dar 0,141 g (57%) del producto deseado puro como un sólido tostado. MS APCI (-) m/z 414, 416 (M-, patrón de Br) detectado.

Paso I: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ee: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10dd** (0,141 g, 0,34 mmol), carbonato de potasio (0,141 g, 1,02 mmol), y odometano (0,063 mL, 1,02 mmol) se disuelven en dimetilformamida (3 mL). Después de 20 horas, la mezcla de la reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x), carbonato de potasio y solución salina. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a un aceite marrón. Los regioisómeros N3 y N1 alquilados se separan mediante cromatografía rápida (EtOAc). La recuperación del regioisómero N3 alquilado es 20,4 mg (28%). MS ESI (+) m/z

428, 430 (M+, patrón de Br) detectado.

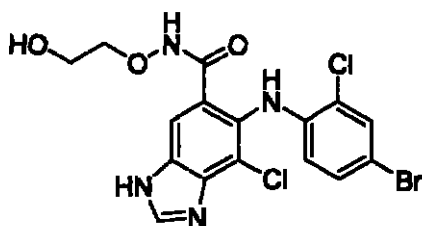
Paso J: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10ff**: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10ee** (21 mg, 0,048 mmol) se disuelve en 2:1 THF/agua (1,2 mL) y se agrega NaOH (0,190 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,190 mmol). Después de agitar durante 4 horas la reacción se diluye con agua y se acidifica a pH 2 agregando 1,0 M HCl. La mezcla luego se extrae con 3:1 EtOAc/THF (3x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar un rendimiento cuantitativo del producto deseado como un sólido blanco. MS APCI (+) m/z 414, 416 (M+, patrón de Br) detectado.

Paso K: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10gg**: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **10ff** (32 mg, 0,077 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,010 mL, 0,092 mmol), HOBt (13 mg, 0,093 mmol), trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmol), y EDCI (19 mg, 0,10 mmol) se disuelven en dimetilformamida (1,0 mL) y se dejan agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua

170
168

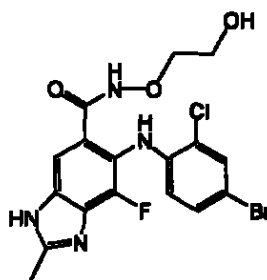
(3x), carbonato de potasio al 10% (2x), cloruro de amonio saturado (2x), solución salina, se seca (Na_2SO_4), y se concentra bajo presión reducida para dar 39 mg de material puro al 85%. MS APCI (-) m/z 497, 501 (M^- , patrón de Br) detectado.

Paso L: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10cc: Ácido clorhídrico (0,78 mL, solución acuosa 1,0 M, 0,78 mmol) se agrega a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10gg (39 mg, 0,078 mmol) en MeOH (1 mL). Después de una hora, la mezcla de la reacción se neutraliza a pH 7 y se concentra bajo presión reducida. Los sólidos se disuelven en EtOAc, se lavan con solución salina, se secan (Na_2SO_4), y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía rápida (20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporciona 9 mg (23%) del producto puro: MS APCI (+) m/z 473, 475 (M^+ , patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H) 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H).

123
169**Ejemplo 53**

(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3H-benzotriazol-5-carboxílico (10hh)

El compuesto precedente se prepara en forma análoga al Ejemplo 52 excepto que se elimina el Paso I. MS APCI (-) m/z 457, 461 (M-, patrón de Br) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,61 (m, 2H).

1716
170**Ejemplo 54**

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

Paso A: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico **26a** (11,44 g, 37,48 mmol) se suspende en etanol (400 mL) se agregan formato de amonio (11,80 g, 187,0 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C (10,00 g, 18,79 mmol). La mezcla de la reacción se agita a 95°C bajo N₂ durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se filtra a través de celita, enjuagando con etanol. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 9,63g (93%) del producto deseado puro como un sólido púrpura/rojo. MS ESI (+) m/z 276 (M+1) detectado.

Paso B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 31a: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico **6c** (0,20

12/5
17/1

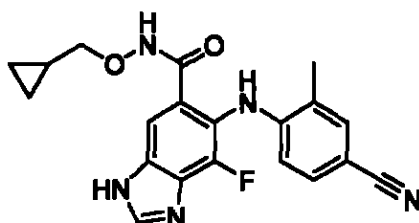
g, 0,73 mmol) se suspende en etanol (3 mL) y se agrega HCl acuoso 5 M (1 mL, 5,00 mmol). La mezcla de la reacción se lleva a reflujo bajo N₂ y luego se agrega 2,4-pentanodiona (0,150 mL, 1,45 mmol). La mezcla de la reacción se agita a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con NaHCO₃ acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla de la reacción es pH 7 y luego se concentra bajo presión reducida hasta secarse. El residuo se diluye con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo separador y las capas se separan. La capa de acetato de etilo se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. El residuo sólido rojo se tritura con éter dietílico para dar un sólido marrón claro y un filtrado rojo. El sólido se recoge y se lava con éter dietílico para dar 0,20 g (91 %) del producto deseado puro como un sólido marrón claro. MS ESI (+) m/z 300 (M+1) detectado.

Paso C: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ii: Éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 31a se convierte mediante los procedimientos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento, e hidrólisis que ya se describieron para dar el producto deseado puro como un sólido blancuzco. MS ESI (+) m/z 457, 459 (M+, patrón de Br) detectado; ¹H NMR

176
172

(400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -135,84 (s).

Ejemplo 55



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

Paso A: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico **10jj**: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico **7a** (1,47 g, 4,92 mmol) se suspende en una mezcla 1:1 de THF:MeOH (44 mL) y se enfría a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de NIS (1,66 g, 7,39 mmol) en THF (2 mL) se agrega seguido por una solución de MeOH (2 mL) de TsOH·H₂O (1,87 g, 9,84 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a 0°C y se agrega 1 mL de cloruro de metileno. La reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfría agregando una solución al 10% de Na₂S₂O₄. La mezcla de la reacción luego se diluye con agua y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se

172
173

extrae con acetato de etilo. Los extratos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida. El sólido recuperado se tritura con MeOH para dar 1,45 g (69%) del producto deseado puro: MS ESI (+) m/z 426 (M+1) detectado; MS ESI (-) m/z 424 (M-1) detectado.

Paso B: Éster metílico del ácido 7-Fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10kk: Éster metílico del ácido 7-Fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10jj (0,200 g, 0,470 mmol) se suspende en DMF (2 mL) bajo N_2 y se enfría a 0 °C en un baño de agua helada. Se agrega NaH (60% dispersión en aceite, 0,018 g, 0,470 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Después de enfriar a 0°C, se agrega SEMCl (0,087 mL, 0,494 mmol) y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente con agitación toda la noche. La mezcla de la reacción se enfría agregando agua y solución salina. La mezcla de la reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y solución salina, y se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida eluyendo con 1:1 hexanos:acetato de etilo da 0,182 g (70%) del producto deseado como una mezcla 1:1 de isómeros de N1 y N3 como una espuma

~~173~~
174

blanca.

Paso C: Éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 1011: A una solución agitada de una mezcla de isómeros de N1:N3 del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10jj (0,060 g, 0,108 mmol) en 1 mL de DMF a temperatura ambiente bajo N₂ se agregó dppf (2 mg, 0,004 mmol) seguido por Pd₂dba₃ (2 mg, 0,002 mmol) y Zn(CN)₂ (8 mg, 0,065 mmol) (Tetrahedron Lett., 1999, 40, 8193-8195). La mezcla de la reacción se calienta a 120°C durante 45 minutos. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se enfría agregando 5 mL de una mezcla 4:1:5 de NH₄Cl:NH₄OH concentrado:agua. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (3x), solución salina, y se secan (MgSO₄) y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna rápida eluyendo con 1:1 hexanos:acetato de etilo da 38 mg (77%) del producto deseado como una mezcla 1:1 de los isómeros de N1 y N3: APCI MS (+) m/z 455 (M+1) detectado.

Paso D: Ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico

174
175

10mm: Una mezcla 1:1 de isómeros de N1:N3 del éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico **1011** (31 mg, 0,068 mmol) se hidroliza para dar 26 mg (87%) del producto deseado.

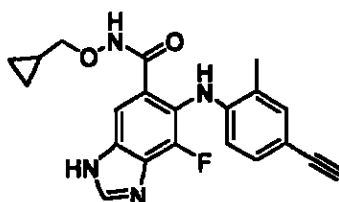
Paso E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico **11xx**: Una mezcla 1:1 de isómeros de N1:N3 del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico **10mm** (26 mg, 0,059 mmol) se acopla con EDCI y clorhidrato de ciclopropil metil hidroxilamina como se describió anteriormente para dar 28 mg (93%) del producto deseado: APCI MS (+) m/z 510 (M+1) detectado.

Paso F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11yy**: A una suspensión de una mezcla 1:1 de los isómeros de N1:N3 de la ciclopropilmetoxiamida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico **11xx** (28 mg, 0,055 mmol) en 0,5 mL de EtOH se agrega 0,5 mL de HCl al 10%. La mezcla de la reacción se calienta a 50°C con agitación toda la noche (Whitten et al., J. Org. Chem., 1986, 51, 1891-1894). Se

120
176

agrega 0,5 mL adicional de HCl al 10% y la mezcla de la reacción se agita a 70°C toda la noche. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza a pH 8 con 1,5 mL de 1N NaOH. La mezcla de la reacción se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO₄) y se concentra bajo presión reducida para dar 14 mg (60%) del producto 90% como una mezcla de rotatómeros: MS APCI (+) m/z 380 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 378 (M-1) detectado; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8,41 (bs, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3H), 0,98 (1H, m), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (d, 1,5 H), 0,19 (d, 0,5 H).

Ejemplo 56



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

Paso A. Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11bbb: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

18x
17x

11ccc (0,025 g, 0,052 mmol) se disuelve en 1:1 acetonitrilo/trietilamina (0,50 mL). Se agregan etiniltrimetilsilano (0,013 mL, 0,092 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,004 g, 0,006 mmol), y CuI (0,002 g, 0,011 mmol) consecutivamente y la mezcla de la reacción se agita a 60°C durante 1 hora bajo N_2 . La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con 20:1 cloruro de metileno:metanol) para dar 0,020 g (87%) del producto deseado.

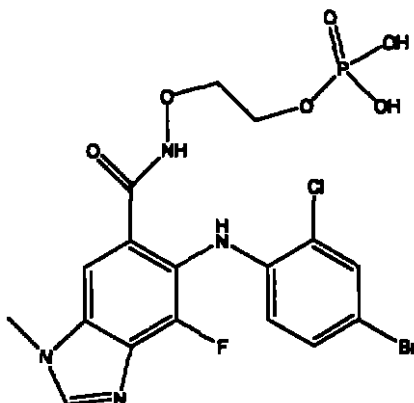
Paso B: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

11aaa: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico **11bbb** (0,020 g, 0,044 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (0,50 mL) y la solución de la reacción se enfría a 0°C. Se agrega TBAF (50 μL , 0,050 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de la reacción se calienta a temperatura ambiente y se agrega TBAF adicional (25 μL , 0,025 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de la reacción se agita a 50°C durante 2 horas bajo N_2 . La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan unas pocas gotas de H_2O y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante FCC (eluyendo con 20:1 cloruro

178

de metileno:metanol) para dar 0,011 g (65%) del producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 377 (M-1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (ancho s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (ancho, 1H), 3,70 (br s, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Ejemplo 57



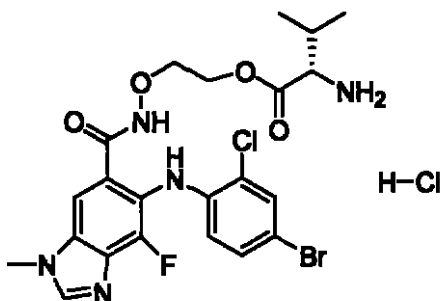
Éster de ,ono-(2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminooxi)-etil) del ácido fosfórico (29nnn)

3,000 g de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 660 mg de tetrazol y 2,80 mL de di-tertbutil diisopropil-fosforamidita se disolvieron/suspendieron en 30 mL de DMF anhidra bajo una atmósfera de N_2 . la mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas después de cuyo tiempo se enfrió a -78°C y se agregaron 2,50 mL de peróxido de hidrógenode terc-butilo al 70%. El baño de enfriamiento luego

~~182~~
179

se extrajo y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y reaccionó toda la noche. La reacción luego se dividió entre éter etílico/acetato de etilo (5:1) NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se guardó y se lavó sucesivamente con sulfito de sodio acuoso al 10%, 3 veces con agua y finalmente con solución salina. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 45 ml de una solución de TFA/DCM (2:1) bajo una atmósfera de N_2 seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo se concentró bajo vacío y el residuo resultante se agitó en metanol durante 1 hora. El sólido blancuzco se recogió mediante filtración por succión, se lavó con metanol seguido por éter etílico y luego se secó con aire para dar 2,717 g del producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,94 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (brs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 4,02 (brs, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -132,9 (s, 1F).

Ejemplo 58



184
180

Sal de ácido clorhídrico del éster de 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil]-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico (29000)

Paso A: Preparación del éster de 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil]-etilo del ácido 2-terc-butoxicarbonil-3-metilbutírico: Se agregó dimetilacetamida (30 mL) a una mezcla de (2-hidroximetoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (3 g, 6,555 mmol), BOC-L-valina (1,710 g, 7,866 mmol), HOBT·H₂O (1,004 g, 6,555 mmol) y TEA (0,929 g, 9,177 mmol) en un matraz de base circular de 500 mL con un agitador magnético y una tubería de nitrógeno. Después de 5 minutos, se agregó EDCI (1,759 g, 9,177 mmol) a la solución marrón en el matraz de base circular de 500 mL. La mezcla de la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agregó lentamente a 210 mL de agua desionizada con agitación mecánica. La suspensión blanca se agitó durante 1 hora, se filtró a través de un embudo con una frita mediano. La torta del filtro se lavó con 100 ml de agua y se tiró agua a través de la torta durante 10-15 minutos. Se agregó éter de terc-butil metilo (70 ml) a la torta y se agitó con una espátula. La filtración continuó. Los sólidos se secaron bajo vacío a 50°C para dar 2 g del producto que contiene un 80% del

isómero no deseado. La capa de éter de t-butil metilo se concentró hacia una empuma (2,18 g) enriquecida en el producto deseado que comprende una mezcla de isómeros

Paso B: Preparación de la sal de ácido trifluoroacético del éster de 2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil)-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico: Una mezcla de éster de 2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil)-etilo del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico y su isómero N-acilado (0,6 g) se trataron con 1,5 mL de ácido trifluoroacético durante 0,5 horas. Un vestigio de HPLC de la mezcla de la reacción mostró que la reacción era completa. La mezcla se concentró en un evaporador giratorio y se bombeó sobre alto vacío para dar un aceite amarillo (0,9 g). Las muestras desprotegidas se sometieron para la purificación mediante HPLC para dar el producto purificado como una sal de ácido trifluoroacético.

Paso C: Preparación de éster de 2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil)-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico: La sal de ácido trifluoroacético del éster de 2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-

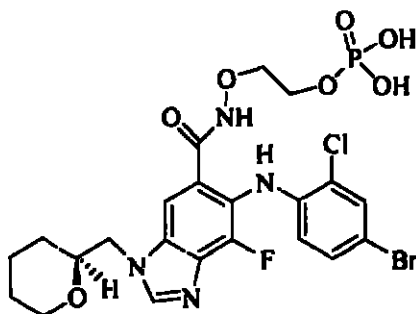
185
182

carbonil]-aminoxil)-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico (474 mg) se suspendió en 80 mL de EtOAc. El agregado de 15 mL de una solución de NaHCO_3 acuoso saturado dio una mezcla bifásica y disolvió la mayor parte de los sólidos. Se agregó agua (5 mL) para disolver alguna turbiedad observada en la capa acuosa. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 20 mL de EtOAc. La capa de EtOAc combinada se diluyó con 50 mL de éter de t-butil metilo y se lavó con 25 mL de agua, 10 mL de solución salina, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. La capa orgánica se concentró a una espuma, se concentró con 2 x 10 mL de éter de t-butil metilo y se secó bajo vacío para dar 340 mg (86%) de la base libre como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 and D_2O exchange) δ : 0,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,86 (m, 1H), 3,14 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,03 (m br, 2H), 4,24 (d br, 2H), 6,36 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8,8$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 4,4$ Hz acoplamiento virtual, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6 e intercambio de D_2O exchange) δ : -133,03.

Paso D: Preparación de sal de ácido clorhídrico del éster de 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil)-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico: Éster de 2-[[6-(4-bromo-2-

clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminooxi}-etilo del ácido 2-amino-3-metilbutírico (325 mg) se disolvió en 1,5 mL de EtOH absoluto, y se agregó 0,35 mL de HCl 2M en éter para dar un precipitado espeso. Se agregó 1,5 mL adicional de éter para hacer a la suspensión delgada. La suspensión se mezcló durante 5-10 minutos y se concentró sobre un evaporador giratorio. Los sólidos húmedos eran ligeramente amarillentos y se secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente toda la noche para dar 0,325 g (94%) de la sal de HCl. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,20 (m br, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (s br, 1H), 4,09 (m br, 2H), 4,34 (m br, 1H), 4,43 (m br, 1H), 6,37 (dd, J_{H-H} = 8,8 Hz, J_{F-H} = 4,3 Hz acoplamiento virtual, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 8,37 (s br, 3H), 8,43 (s, 1H), 11,86 (s br, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ: -132,98.

Ejemplo 59



~~188~~
184

Éster de mono-(2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil)-etilo) del ácido (S)-fosfórico (29ppp)

401,2 mg de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido (S)-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 78,6 mg de tetrazol y 320 µL de di-tertbutil diisopropil-fosforamidita se disolvieron/suspendieron en 3 mL de DMF anhidro bajo una atmósfera de N₂ seco. La mezcla de la reacción se agitó durante 4 horas después de cuyo tiempo la reacción se enfrió a 0°C y se agregaron 300 µL de peróxido de hidrógeno de terc-butilo al 70%. El baño de enfriamiento luego se extrajo y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y reaccionó durante 2,5 horas. La reacción luego se enfrió con 10 ml de tiosulfato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se dividió entre una solución de éter etílico/acetato de etilo (10:1) NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se guardó y se lavó sucesivamente con agua (3X) y luego con solución salina. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 2:1 para dar 295,3 mg de éster de di-terc-butilo del éster de mono-(2-([6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3H-

~~189~~
185

benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxil-eto) del ácido fosfórico que luego se disolvió en una solución de 5 ml de TFA y 3 ml de diclorometano bajo una atmósfera de N₂ seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo se concentró bajo vacío. El residuo resultante se recogió en metanol y se reconcentró (2X). El residuo resultante se agitó en metanol durante 1 hora. El sólido blanco se recogió a través de filtración por succión, se lavó con metanol seguido por éter etílico y luego se secó con aire para dar 188,6 mg del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (brs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,03 (brs, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,22 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -132,9 (s, 1F).

La invención y la manera y el proceso de fabricación y uso de ella, se describen ahora en términos tan completos, claros, concisos y precisos que permite que cualquier persona experta en el arte al cual pertenece, los utilice. Se debe entender que lo anterior describe realizaciones preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones en ella sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención que se expone en las reivindicaciones. Para señalar particularmente y reivindicar en forma distinguible el objeto

190
186

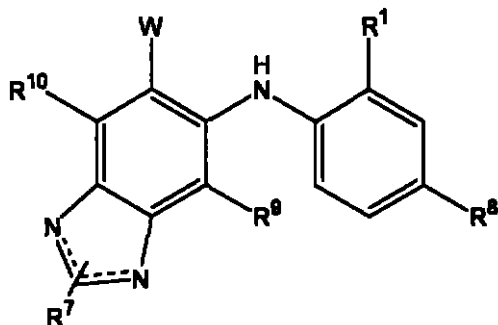
que se considera como la invención, las siguientes reivindicaciones ponen fin a esta memoria descriptiva.

Las palabras "comprenden", "que comprenden", "incluyen", "que incluyen", e "incluye", cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones especifican la presencia de una o más características, números enteros, componentes, o pasos mencionados, pero no impiden la presencia o agregado de otra u otras características, números enteros, componentes, pasos, o grupos de ellos. Más aún, dado que se le ocurrirán numerosas modificaciones y cambios a los expertos en el arte, no se desea limitar la invención a la construcción y proceso descritos anteriormente. Por consiguiente, se puede recurrir a todas las modificaciones y equivalentes pueden que están dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones siguientes.

187

REIVINDICACIONES

1. Una prodroga de fosfato o aminoácido de un compuesto que tiene la fórmula



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

----- es un enlace opcional, siempre que uno y sólo lo un nitrógeno del anillo tenga enlace doble;

R^1 , R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo de C_1-C_{10} , alquenilo de C_2-C_{10} , alquinilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo de C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo de C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteorarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -

192
188

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

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

193
189

-NR'C(O)NR''R''', -NR'C(NCN)NR''R''', -OR', arilo,
heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo, y heterociclilalquilo,

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

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

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

o dos cualquiera de R', R'', R''' o R'''' junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno a tres grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,

194
190

trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

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

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

193
191

heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo, y heterociclilalquilo;

R' se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo de C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -SO₂R⁶, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)R⁴OR³, -C(O)(cicloalquilo de C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo de C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo) y -C(O)(heterociclilo), cada uno de los cuales se sustituye optativamente con 1-5 grupos que se seleccionan de

-NR³R⁴, -OR³, -R², alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, y alquinilo de C₂-C₁₀, cada uno de los cuales se

196
192

sustituye optativamente con 1 o 2 grupos que se seleccionan independientemente de $-\text{NR}^3\text{R}^4$ y $-\text{OR}^3$;

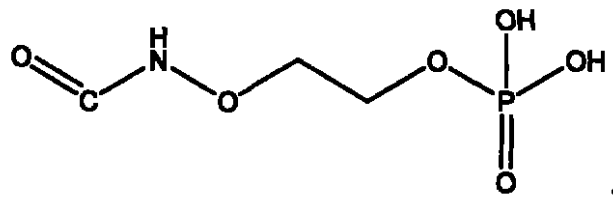
R^6 se selecciona de hidrógeno, $-\text{SCF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{alquilo de } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heterarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$, donde cada porción de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo se sustituye optativamente con uno a cinco grupos que se seleccionan independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arelalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo;

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

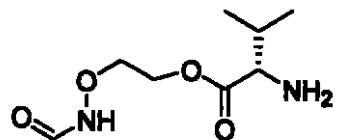
j es 1 o 2.

~~197~~
193

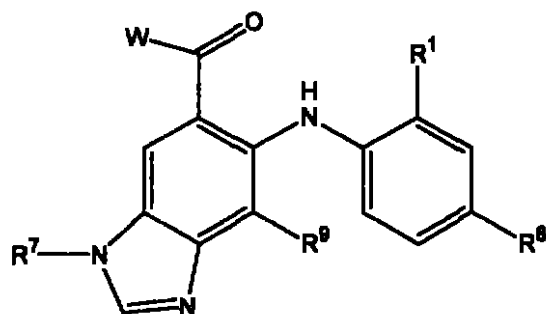
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es



4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



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

198
194

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

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^1 es alquilo inferior o halógeno;

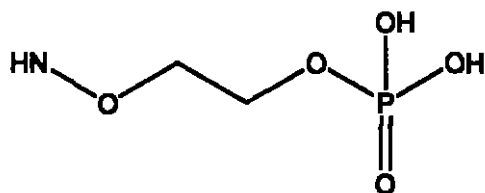
R^8 es $-OCF_3$ o halógeno.

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

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

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^8 es cloro o bromo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde W es

199
195

10. Una prodroga de fosfato o aminoácido de un compuesto que se selecciona de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, [6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-4-fluoro-1H-benzoimidazol-5-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina, 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona, 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoxi-etanona, (2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-

200
196

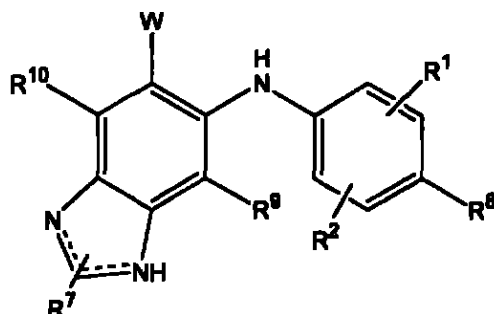
Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, terc-butoxi-amida del ácido 6-(4-Cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 6-(2,4-(2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

11. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero en una cantidad eficaz para inhibir MEK.
13. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero en una cantidad eficaz para tratar ese trastorno.

201
197

RESUMEN DE LA INVENCION

Se revelan compuestos de la fórmula I



I

y las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de ella, en donde W, R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son los definidos en la memoria descriptiva. Esos compuestos son inhibidores de MEK y útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. También se revela un método de uso tales como compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, y composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023251 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4184
(2001) 235A08

(74) Agent: BURTON, Carol, W. et al.: Hogan & Harrison,
L.L.P., 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2004/027199

(22) International Filing Date: 20 August 2004 (20.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/52,733 20 August 2003 (29.08.2003) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE, ELLIOT
M. [US/US]; P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540 (US);
LASSIKATOS, Joseph, P. [US/US]; 1720 Eldorado
Circle, Superior, CO 80027 (US); MARLOW, Allison, J.
[US/US]; 286 W. Sycamore Lane, Louisville, CO 80027
(US); HURLEY, Brian, L. [US/US]; 3725 Birchwood
Drive, #22, Boulder, CO 80304 (US); KOCH, Kevin
[US/US]; 7227 Four Rivers Road, Boulder, CO 80301
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GF, GR, GT, HK, 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, MY, NA, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, CH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

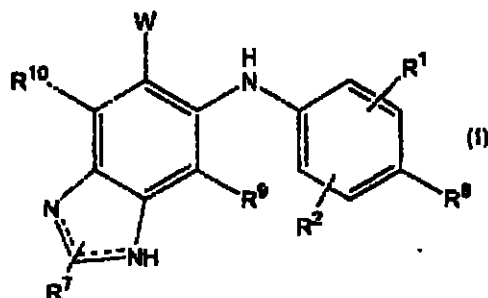
Published:

— with international search report

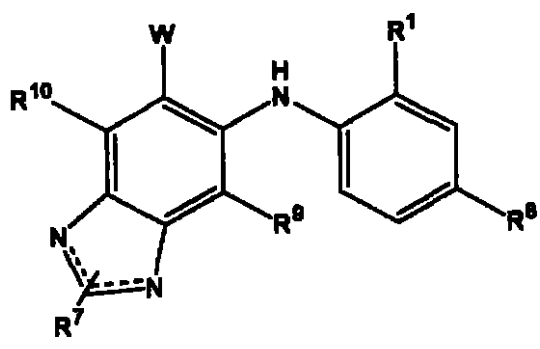
For two letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/023251 A1

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



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



200 204



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06420476 00000000 Folios: 203
Fecha (IMP): 2006-03-27 16:58:56
Tramite: 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Disquette

↓ ↓

