



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL
COMO INHIBIDORES DE CINASA PI3”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 43/52**

71. SOLICITANTE **GLAXOSMITHKLINE LLC**

DOMICILIO **PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **08 ABR 2013**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090997- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 16:24:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

sivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/052857	Fecha 23/09/11
Publicación Internacional No.		WO 2012/047538 A1	Fecha 12/04/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE CİNASA PI3"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A01N 43/52			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. GLAXOSMITHKLINE LLC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		One Franklin Plaza, 200 North 16 th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102, Estados Unidos de América.	
CIUDAD		Philadelphia	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Pennsylvania	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN		Estado de Delaware, Estados Unidos de América	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. QU		Junya	China
2. RIVERO		Ralph	Estados Unidos de América
3. SANCHEZ		Robert	Estados Unidos de América
4. TEDESCO		Rosanna	Italia
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Pennsylvania	Collegeville	c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P 53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	
CIUDAD		Bogotá	
PAÍS		Colombia	
No. TELÉFONO		3264270	
E-MAIL		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA			

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/390,314	10/10/06
2. Estados Unidos de América		US	61/528,397	11/08/29
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0021774	Fecha 04-03-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante				
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 2.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante).		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

•

VER ANEXO CD

•

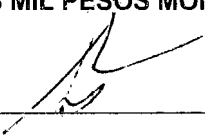
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0021774
		Bogotá D.C., Marzo 04 de 2013 - 16:39:55

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400953	04/03/2013	10.935.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
- *-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090997- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 16:24:36
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

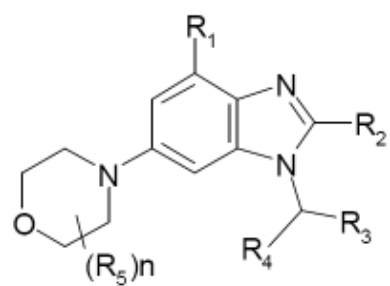
(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

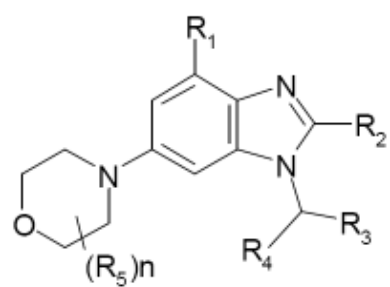
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

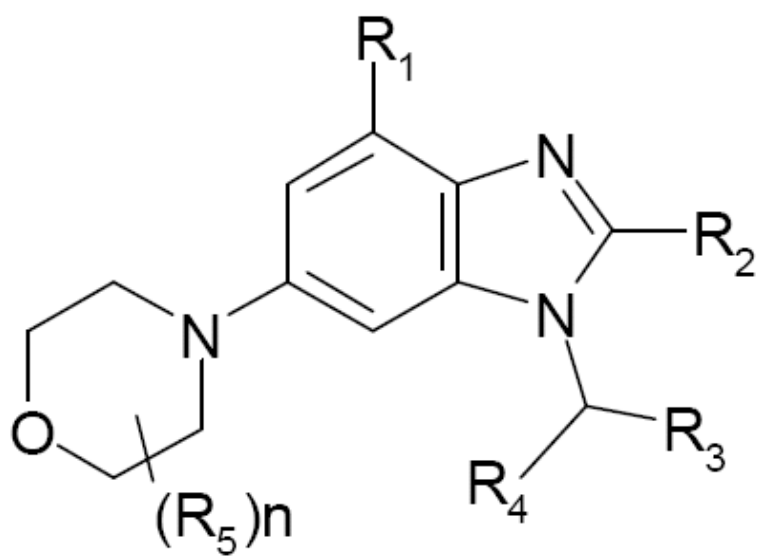
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



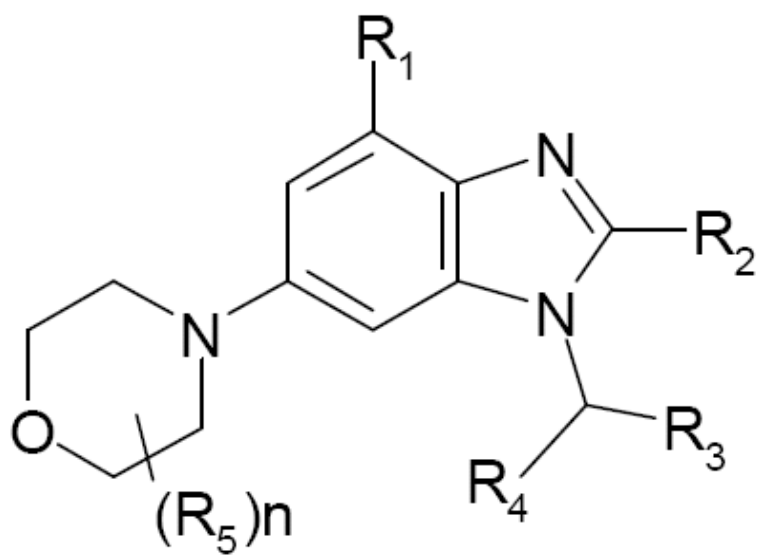
(I)



(I)



(I)



(I)

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE CINASA PI3

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere al uso de derivados de bencimidazol para
la modulación, notoriamente la inhibición, de la actividad o de la función de la
familia de cinasa de fosfoinositida 3' OH (posteriormente en la presente las
cinasas PI3), adecuadamente, PI3K α , PI3K δ , PI3K β , y/o PI3K γ .
Adecuadamente, la presente invención se refiere al uso de bencimidazoles
10 en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados de
entre: trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias,
enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia,
asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales,
acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del esperma, rechazo de
15 trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares. De una manera más
adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol
selectivos de PI3K β para el tratamiento de cáncer.

20 **SECTOR:** Industria farmacéutica, compuestos derivados de benzimidazol
con actividad inhibitoria de cinasa de fosfoinositida 3' OH (cinasa PI3).

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE CINASA PI3

Campo de la Invención

Esta invención se refiere al uso de derivados de bencimidazol para
5 la modulación, notoriamente la inhibición de la actividad o función de la
familia de cinasa de fosfoinositida 3' OH (posteriormente en la presente, las
cinasas PI3), adecuadamente, PI3K α , PI3K δ , PI3K β , y/o PI3K γ .
Adecuadamente, la presente invención se refiere al uso de bencimidazoles
10 en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados de
entre: trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias,
enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia,
asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales,
acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del esperma, rechazo de
15 trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares. De una manera más
adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol
selectivos de PI3K β para el tratamiento de cáncer.

Antecedentes de la Invención

20 La senda de la cinasa de fosfoinositida 3 (PI3K) está entre las más
comúnmente activadas en el cáncer humano, y la importancia en la
carcinogénesis está bien establecida (Samuels y Ericson K. Oncogenic PI3K
and its role in cancer. *Current Opinion in Oncology*, 2006; 18: 77-82). El inicio
de la señalización empieza con la fosforilación del fosfatidil-inositol-4,5-
25 bisfosfato (PIP2) para producir el fosfatidil-inositol-3,4,5-P3 (PIP3). El PIP3 es

un segundo mensajero crítico que recluta las proteínas que contienen dominios de homología con pleckstrina hacia la membrana celular en donde se activan. La más estudiada de estas proteínas es la AKT, la cual promueve la sobrevivencia, el crecimiento, y la proliferación celular.

5 La familia de PI3K consiste en 15 proteínas que comparten homología de secuencias, en particular dentro de sus dominios de cinasa, pero tienen distintas especificidades de sustrato y modos de regulación (Vivanco I y Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in
10 human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2002; 2: 489-501). Las PI3Ks clase I son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 que forma un complejo con una de diferentes subunidades reguladoras colectivamente referidas como p85, y han sido las más extensamente estudiadas en el contexto de la tumorigénesis. Las subunidades catalíticas
15 de PI3K clase 1A comprenden las isoformas p110 α , p110 β , y p110 δ , las cuales están asociadas con una de cinco diferentes subunidades reguladoras codificadas por tres genes separados. Una sola isoforma catalítica de PI3K clase 1B, la p110 γ , interactúa con una de dos subunidades reguladoras
20 asociadas (Crabbe T, Welham MJ, Ward SG, The PI3k inhibitor arsenal: choose your weapon, *Trends in Biochem Sci*, 2007; 32: 450-456). Las PI3Ks clase 1 son principalmente responsables de la fosforilación de la molécula de señalización crítica de PIP2.

Se confirmó la relación entre la senda de PI3K y el cáncer mediante
25 un estudio que identificó las mutaciones somáticas en el gen PIK3CA que

codifica la proteína p110 α . Posteriormente, se han identificado mutaciones en PIK3CA en numerosos cánceres, incluyendo colo-rectal, de mama, glioblastomas, de ovario, y de pulmón. En contraste con el PIK3CA, no se han identificado mutaciones somáticas en la isoforma β . Sin embargo, en los estudios de sobre-expresión, se ha implicado a la isoforma PI3K β como ha sido necesario para la transformación inducida por la pérdida o inactivación del supresor de tumor PTEN tanto *in vitro* como *in vivo* (Torbett NE, Luna A, Knight ZA y colaboradores, A chemical screen in diverse breast cancer cell lines reveals genetic enhancers and suppressors of sensitivity to PI3K isotype-selective inhibition. *Biochem J* 2008; 415: 97-110; Zhao JJ, Liu Z, Wang L, Shin E, Loda MF, Roberts TM, The oncogenic properties of mutant p110a and p110b phosphatidylinositol 3-kinases in human mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2005; 102: 18443-8). De una manera consistente con este descubrimiento, se ha identificado la sobre-expresión del gen PIK3CB en algunas leucemias y glioblastomas de vejiga y colon, y la eliminación genética mediada por el siARN de p110 β en las líneas celulares de glioblastoma da como resultado la supresión del crecimiento tumoral *in vitro* e *in vivo* (Pu P, Kang C, Zhang Z y colaboradores, Downregulation of PIK3CB by siARN suppresses malignant glioma cell growth in vitro and in vivo. *Technolo Cancer Res Treat* 2006; 5: 271-280). Los datos más recientes utilizando el shARN demostraron que la sub-regulación de p110 β y no de p110 α , daba como resultado la inactivación de la senda de PI3K y la subsiguiente inactivación del crecimiento de las células tumorales en las

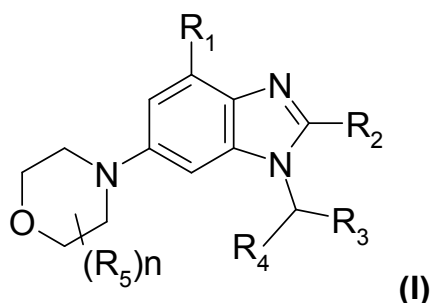
células de los cánceres deficientes en PTEN tanto *in vitro* como *in vivo* (Wee S, Wiederschain, Maira S-M, Loo A, Miller C y colaboradores, PTEN-deficient cancers depend on PIK3CB. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 13057-13062). Consistentemente con una función de la señalización de PIK3CB en los tumores desprovistos de PTEN, se reportó que p110 β es esencial para el fenotipo transformado en un modelo de cáncer de próstata desprovisto de PTEN (Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L y colaboradores, Essential roles of PI(3)K-p110b in cell growth, metabolism and tumorigenesis. *Nature* 2008; 10: 1038).

Adicionalmente, se ha reportado que la fibrogénesis, incluyendo la esclerosis sistémica (SSc), artritis, nefropatía, cirrosis hepática, y algunos cánceres, están relacionados con la deficiencia de PTEN y con la sobre-expresión correspondiente de PI3K-Akt (Parapuram, S.K. y colaboradores, Loss of PTEN expression by dermal fibroblasts causes skin fibrosis. *J. of Investigative Dermatology*, publicación anticipada en línea 9 de Junio de 2011; doi: 10.1038/jid.2011.156). Tomados juntos, estos descubrimientos indican que el p110 β de PI3K es un objetivo prometedor para el cáncer y otros síndromes relacionados con la pérdida de PTEN (Hollander, M. Christine; Blumenthal, Gideon M.; Dennis, Phillip P.; PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nature Reviews/Cancer* 2011; 11: 289-301). Por consiguiente, es deseable crear un inhibidor selectivo y potente de PI3K- β

Breve Descripción de la Invención

Esta invención se refiere a novedosos compuestos de la fórmula (I):

5



en donde:

10

R_1 se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

15

R_2 se selecciona de entre H, -NHRa, alcoxilo, halógeno, -CF₃, -CHF₂, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 se selecciona de entre arilo y heteroarilo, en donde este arilo o heteroarilo puede estar sustituido por uno a tres Rc;

R_4 se selecciona de entre H o Ra;

20

cada R_5 se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada Ra se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

25

Rb se selecciona de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y SO₂Me;

cada Rc se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, -CF₃, e hidroxilo; y

n es de 0 a 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, para utilizarse en terapia.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse
20 en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable
25 del mismo, en la preparación de un medicamento para utilizarse en el

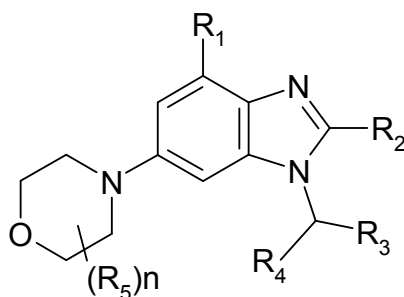
tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

Descripción Detallada de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I).

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(A):



(I)(A)

en donde:

R₁ se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde el heteroarilo se selecciona de entre el grupo

que consiste en: pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo e imidazolilo;

R_2 se selecciona de entre H, -NHRa, alcoxilo, halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 se selecciona de entre arilo y heteroarilo, en donde este arilo o heteroarilo puede estar sustituido por uno a tres R_c ;

R_4 se selecciona de entre H o Ra;

cada R_5 se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada Ra se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

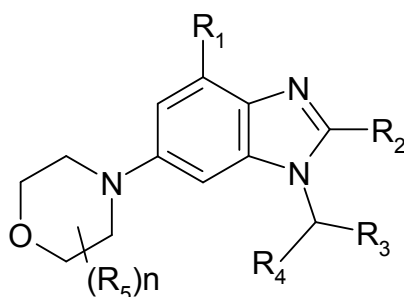
Rb se selecciona de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y $-SO_2Me$;

cada R_c se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, $-CF_3$, e hidroxilo; y

n es de 0 a 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(B):



(I)(B)

en donde:

5 R_1 se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

10 R_2 se selecciona de entre H, -NHRa, alcoxilo, halógeno, -CF₃, -CHF₂, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 se selecciona de entre arilo y heteroarilo, en donde este arilo o heteroarilo puede estar sustituido por uno a tres Rc, y en donde el arilo o heteroarilo se seleccionan de entre fenilo, naftilo, benzo-tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinazolinilo;

15 R_4 se selecciona de entre H o Ra;

cada R_5 se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 cada Ra se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

Rb se selecciona de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y -SO₂Me;

cada Rc se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, -CF₃, e hidroxilo; y

25 n es de 0 a 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(B), en donde cada R_c es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, F o Cl, y n es 0.

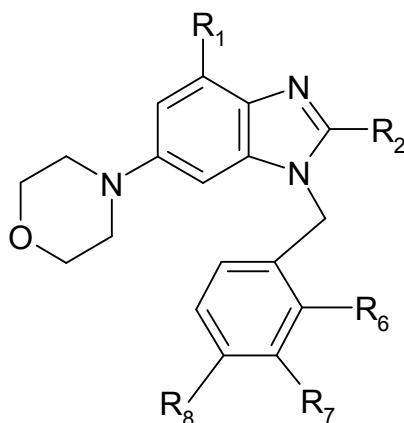
5

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(B), en donde cada R_c es independientemente CF_3 o F, y n es 0.

10

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(C):

15



(I)(C)

20

en donde:

R_1 se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NHC(O)Ra, -NH SO_2 Ra, -CO $_2$ H, -CO $_2$ Ra, -CONHRb, -CONH $_2$, -CH $_2$ OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

25

R_2 se selecciona de entre H, -NHRa, alcoxilo o alquilo de 1 a 6

átomos de carbono;

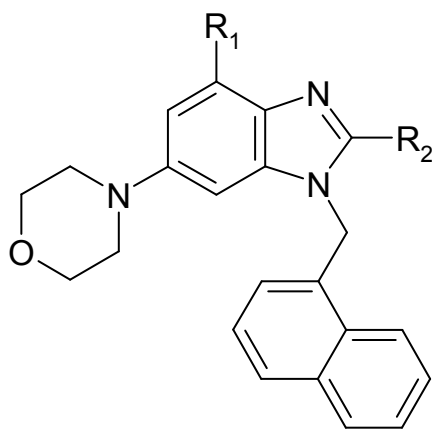
cada uno de R_6 , R_7 , y R_8 se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, $-CF_3$, e hidroxilo, o R_6 y R_7 se combinan para formar un arilo o heteroarilo bi-cíclico, o R_7 y R_8 se combinan para formar un arilo o heteroarilo bi-cíclico;

cada R_a se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

R_b se selecciona de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o $-SO_2Me$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(D):



(I)(D)

en donde:

R_1 se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, $-CN$, $-NHC(O)R_a$, $-NHSO_2R_a$, $-CO_2H$, -

CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

5 R₂ se selecciona de entre H, NHRa, alcoxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

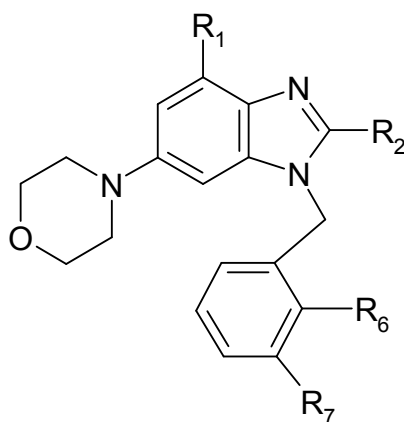
cada Ra se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

10 Rb se selecciona de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o SO₂Me;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los compuestos de la fórmula (I)(E):

15



20

(I)(E)

en donde:

25 R₁ se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -

CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R₂ es H, NHRa, alcoxilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 cada uno de R₆ y R₇ se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, -CF₃, e hidroxilo;

cada Ra es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

y

Rb es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o SO₂Me;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otra modalidad, la invención incluye los siguientes compuestos:

2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol,

15 2-etil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-ol,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

20 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-ol,

4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol,

25 2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol,

ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

5 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol,

ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

10 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol,

15 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

20 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo,

25 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-

1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

5 bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-

carboxamida,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-

10 3-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(5-quinolinil-metil)-1H-bencimidazol-4-

carboxilato de metilo,

ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(5-quinolinil-metil)-1H-bencimidazol-4-

carboxílico,

15 ácido 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(2-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-

4-carboxílico,

20 ácido 1-[(3,4-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-

(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-

25 metil)-1H-bencimidazol,

1-[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-
etanona,

[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-
metanol,

5 2-metil-N-(metil-sulfonil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-
bencimidazol-4-carboxamida,

5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de
metilo,

10 1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-
metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-2-
(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

15 ácido 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-
bencimidazol-4-carboxílico,

1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-
bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

20 ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-
bencimidazol-4-carboxílico,

1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-
metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-
bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

25 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-

bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

5 ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

10 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-bencimidazol,

[2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol,

15 ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 2-metil-1-[(2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

20 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de etilo,

4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

4-bromo-2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

25 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-

(1,3-oxazol-2-il)-1H-bencimidazol,

2-cloro-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo,

2-cloro-1-{{2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil}-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

5

ácido 2-cloro-1-{{2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil}-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo,

10

ácido 2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 2-(difluoro-metil)-1-{{2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil}-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

15

ácido 1-{{2,3-dicloro-fenil}-metil}-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-{{3-cloro-2-metil-fenil}-metil}-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

20

ácido 1-(1-benzotien-7-il-metil)-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-{{2,3-dimetil-fenil}-metil}-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-{{3-fluoro-2-metil-fenil}-metil}-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

25

2,4-dimetil-1-{{2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil}-metil}-6-(4-morfolinil)-

1H-bencimidazol,

ácido 1-[1-(3-cloro-2-metil-fenil)-etil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol,

4-(2-furanil)-2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, y

2-metil-4-[(metiloxi)-metil]-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol.

Definiciones

El término "arilo", como se utiliza en la presente, a menos que se defina de otra manera, significa un sistema de anillo de hidrocarburo aromático. El sistema de anillo puede ser monocíclico o policíclico fusionado (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.). En diferentes modalidades, el anillo de arilo monocíclico es de 5 a 10 átomos de carbono, o de 5 a 7 átomos de carbono, o de 5 a 6 átomos de carbono, en donde estos números de carbono se refieren al número de átomos de carbono que forman el sistema del anillo. Un sistema de anillo de 6 átomos de carbono, es decir, un anillo de fenilo, es adecuadamente un grupo arilo. En diferentes modalidades, el anillo policíclico es un grupo arilo bicíclico, en donde adecuadamente los grupos arilo bicíclico son de 8 a 12 átomos de carbono, o de 9 a 10 átomos de carbono. Un anillo de naftilo, el cual tiene 10 átomos de carbono, es

adecuadamente un grupo arilo policíclico.

El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, a menos que se defina de otra manera, significa un sistema de anillo aromático que contiene átomos de carbono, y cuando menos un heteroátomo. El heteroarilo
5 puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 10 heteroátomos. Un anillo de heteroarilo policíclico puede contener uniones de anillos fusionados, espiro, o
10 puenteados, por ejemplo, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo policíclico. Los anillos de heteroarilo bicíclico pueden contener de 8 a 12 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo monocíclico pueden contener de 5 a 8 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen: benzofurano, benzotieno, benzotiofeno, furano, imidazol,
15 indol, isotiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, tiazol, y tiofeno. De acuerdo con una modalidad alternativa, los heteroarilos pueden estar sustituidos con uno a tres grupos alquilo.

El término "alcoxilo", como se utiliza en la presente, significa –
20 O(alquilo) incluyendo $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y $-OC(CH_3)_3$, en donde alquilo es como se describe en la presente.

El término "heteroátomo", como se utiliza en la presente, significa oxígeno, nitrógeno o azufre.

25 El término "halógeno", como se utiliza en la presente, significa un

sustituyente seleccionado de entre bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.

El término "alquilo" y sus derivados, y en todas las cadenas de carbono, como se utilizan en la presente, incluyendo las cadenas de alquilo definidas en el término " $-(CH_2)_n$ ", " $-(CH_2)_m$ ", y similares, significan una cadena
5 lineal o ramificada de hidrocarburo saturado o insaturado, y a menos que se definan de otra manera, la cadena de carbono contendrá de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "co-administrar" y sus derivados, como se utiliza en la presente, significa ya sea la administración simultánea, o cualquier modo de
10 administración separada en secuencia, de un compuesto inhibidor de la cinasa PI3, como se describe en la presente, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se utiliza en la presente, incluye cualquier compuesto o agente
15 terapéutico que se sepa que tiene o que demuestre que tiene propiedades convenientes cuando se administre a un paciente que necesite tratamiento. Adecuadamente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una cercana proximidad de tiempo unos de otros. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma
20 forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar tópicamente, y otro compuesto se puede administrar oralmente.

El término "compuesto", como se utiliza en la presente, incluye todos los isómeros del compuesto. Los ejemplos de estos isómeros incluyen:
25 enantiómeros, tautómeros, rotámeros.

En las fórmulas en donde está trazado un enlace "punteado" entre dos átomos, esto significa que ese enlace puede ser ya sea un enlace individual o un doble enlace. Un sistema de anillo que contiene tales enlaces puede ser aromático o no aromático.

5 Ciertos compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser de otra manera capaces de existir como dos enantiómeros, o como dos o más diaestereoisómeros. De conformidad con lo anterior, los compuestos de esta invención incluyen las mezclas de
10 enantiómeros/ diaestereoisómeros, así como los enantiómeros/diaestereoisómeros purificados, o las mezclas enantioméricamente/ diaestereoisomérica-mente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior, así como cualesquiera
15 mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos, en donde se inviertan uno o más centros quirales. La presente invención también incluye los isotopómeros de los compuestos de la fórmula
20 (I). Los ejemplos de estos isotopómeros incluyen, pero no se limitan a, los compuestos con uno o más átomos de deuterio.

Los compuestos de la fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la invención. Cuando está presente un grupo -COOH u -
25 OH, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo,

de metilo, etilo, pivaloiloxi-metilo, y similares para -COOH, y de maleato de acetato y similares para -OH, y los ésteres conocidos en la materia para modificar las características de solubilidad o de hidrólisis, para utilizarse como formulaciones de liberación sostenida o de pro-fármaco.

5 Será apreciado por los expertos en la materia que los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar como una versión de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales
10 convencionales formadas de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicos), así como las sales de amonio cuaternario. Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, bencen-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato,
15 diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanolamina, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidrox-naftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato (metan-sulfonato), bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mono-
20 maleato de potasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metil-glucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato (metil-bencen-sulfonato), yoduro de trietilo,
25 trimetil-amonio y valerato. Otras sales, tales como las sales oxálica y trifluoro-

acética, las cuales no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de las sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de esta invención, y éstas forman un aspecto adicional de la invención. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de la base libre. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de la sal de tris, es decir, de tris-(hidroxi-metil)-amino-metano. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de la sal de sulfato. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de la sal de clorhidrato. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de la sal sódica. Algunas versiones de sal de los compuestos pueden ser solvatos, en particular hidratos. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en la forma de un mono-, di-, tri- o hemi- hidrato.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de las cinasas de fosfato-inositida 3 (PI3Ks). Cuando la enzima de cinasa de fosfato-inositida 3 (PI3K) es inhibida por un compuesto de la presente invención, la PI3K es incapaz de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales, acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del esperma, rechazo de trasplante, rechazo

de injerto, y lesiones pulmonares.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados para la modulación, notoriamente la inhibición, de la actividad de las cinasas de fosfato-inositida 3 (PI3K) y, de una manera más particular, como inhibidores selectivos de la isoforma beta de la cinasa de fosfato-inositida 3 (PI3K β). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento de los trastornos que son mediados por las PI3Ks. Este tratamiento involucra la modulación – notoriamente la inhibición o la sub-regulación – de las cinasas de fosfato-inositida 3.

Debido a que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de la cinasa PI3, en particular los compuestos que inhiben la PI3K β , ya sea de una manera selectiva o en conjunto con una o más de PI3K δ , PI3K α , y/o PI3K γ , éstos exhiben una utilidad terapéutica en el tratamiento de los neoplasmas susceptibles, en particular de los neoplasmas que exhiben una deficiencia de PTEN.

Como se utiliza en la presente, la frase “deficiente en PTEN” o “deficiencia de PTEN” describirá los tumores con deficiencias de la función supresora de tumor de PTEN (Homólogo de Fosfatasa y Tensina). Esta deficiencia incluye una mutación en el gen de PTEN, una reducción o ausencia de proteínas de PTEN cuando se compara con PTEN de tipo silvestre, o una mutación o ausencia de otros genes que provoquen la supresión de la función de PTEN.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" o "tratar", en el contexto de los métodos terapéuticos, se refiere a aliviar la condición especificada, eliminar o reducir los síntomas de la condición, hacer más lento o eliminar el progreso, la invasión, o la extensión metastásica de la condición, y prevenir o retardar la recurrencia de la condición en un sujeto previamente afligido. La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de la invención, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversas condiciones en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite.

"Neoplasma susceptible", como se utiliza en la presente, se refiere a los neoplasmas que son susceptibles al tratamiento mediante un inhibidor de cinasa y, en particular, a los neoplasmas que son susceptibles al tratamiento mediante un inhibidor de PI3K β . Los neoplasmas que se han asociado con una actividad inapropiada de la fosfatasa de PTEN, y en particular los neoplasmas que exhiben una mutación de PTEN, o una mutación de un activador corriente arriba de la cinasa PI3K β , o una sobre-expresión de un activador corriente arriba de la cinasa PI3K β , y que, por consiguiente, son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de PI3K β , son conocidos en la materia, e incluyen los tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. De acuerdo con una modalidad, la descripción del tratamiento de un neoplasma susceptible se puede utilizar de una manera intercambiable con la descripción del tratamiento de un cáncer.

De acuerdo con una modalidad, los "neoplasmas susceptibles"

incluyen, pero no se limitan a, los neoplasmas deficientes en PTEN enlistados en seguida:

	gliomas de cerebro,
	glioblastomas,
5	leucemias,
	síndrome de Bannayan-Zonana,
	enfermedad de Cowden,
	enfermedad de Lhermitte-Duclos,
10	cáncer de mama,
	cáncer de mama inflamatorio,
	cáncer colo-rectal
	tumor de Wilm,
	sarcoma de Ewing,
15	rabdomiosarcoma,
	ependimoma,
	meduloblastoma,
	cáncer de colon,
20	cáncer de cabeza y cuello,
	cáncer de riñón,
	cáncer de pulmón,
	cáncer de hígado,
	melanoma,
25	carcinoma de células escamosas,

	cáncer de ovario,
	cáncer pancreático,
	cáncer de próstata,
	cáncer por sarcoma,
5	osteosarcoma,
	tumor óseo de células gigantes,
	cáncer de tiroides,
	leucemia de células-T linfoblásticas,
10	leucemia mielógena crónica,
	leucemia linfocítica crónica,
	leucemia de células pilosas,
	leucemia linfoblástica aguda,
	leucemia mielógena aguda,
15	leucemia neutrofílica crónica,
	leucemia aguda de células-T linfoblásticas,
	plasmacitoma,
	leucemia macrocelular inmunoblástica,
20	leucemia de células de manto,
	mieloma múltiple,
	leucemia megacarioblástica,
	mieloma múltiple,
	leucemia megacariocítica aguda,
25	leucemia promielocítica,

	eritroleucemia,
	linfoma maligno,
	linfoma de Hodgkin,
	linfoma no de Hodgkin,
5	linfoma de células-T linfoblásticas,
	linfoma de Burkitt,
	linfoma folicular,
	neuroblastoma,
10	cáncer de vejiga,
	cáncer urotelial,
	cáncer vulval,
	cáncer cervical,
	cáncer endometrial,
15	cáncer renal,
	mesotelioma,
	cáncer esofágico,
	cáncer de las glándulas salivales,
20	cáncer hepatocelular,
	cáncer gástrico,
	cáncer nasofaríngeo,
	cáncer bucal,
	cáncer de la boca,
25	GIST (tumor estromal gastrointestinal), y

cáncer testicular.

De acuerdo con una modalidad alternativa, el término “neoplasma susceptible” incluye y está limitado a cáncer de próstata refractario a hormonas, cáncer pulmonar no microcelular, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, incluyendo
 5 cáncer de mama negativo para Trip, y glioma. La deficiencia de PTEN se ha correlacionado con estos cánceres como se demuestra en muchos recursos publicados, por ejemplo, Am J Clin Pathol. 2009 Feb; 131(2): 257-63 (glioblastoma), J Clin Neurosci., Diciembre de 2010; 17(12): 1543-7
 10 (glioblastoma), Nat Genet., Mayo de 2009; 41(5): 619-24 (cáncer de próstata), Br J Cancer., 21 de Octubre de 2008; 99(8): 1296-301 (cáncer de próstata), Int J Cancer., 15 de Marzo de 2007; 120(6): 1284-92 (cáncer de próstata), J Invest Dermatol., Enero de 2006; 126(1): 154-60 (melanoma), J
 15 Clin Oncol., 10 de Enero de 2006; 24(2): 288-95 (melanoma), Am J Clin Pathol., Octubre de 2005; 124(4):528-36 (melanoma), Int J Oncol., Abril de 2009; 34(4): 983-93 (cáncer de mama), Epigenetics., 1 de Mayo de 2011; 6(5): 638-49 (cáncer de mama), Gynecol Oncol., Febrero de 2009; 112(2): 307-13 (cáncer de ovario), Mod Pathol., Octubre de 2010; 23(10): 1316-24
 20 (cáncer de ovario), J Pathol., Febrero de 2010; 220(3): 392-400 (cáncer de ovario), Lung., Marzo-Abril de 2009; 187(2): 104-9 (cáncer de pulmón), Anticancer Res., Enero-Febrero de 2007; 27(1B): 575-81 (cáncer de pulmón), Am J Surg., Junio de 2008; 195(6): 719-25 (cáncer de colon), J Clin Oncol.,
 25 10 de Diciembre de 2009; 27(35): 5924-30 (cáncer de colon), Gynecol

Oncol., Junio de 2004; 93(3): 621-7 (cáncer cervical), y J Oral Pathol Med., Agosto de 2002; 31(7): 379-84 (cáncer de cabeza y cuello).

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo
5 necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de fibrosis en un mamífero que lo necesite, el cual
10 comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo. La fibrosis incluye, de una manera alternativa o colectivamente, esclerosis sistémica (SSc), artritis, nefropatía, y cirrosis hepática.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de próstata refractario a hormonas en un
20 mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método

25

para el tratamiento de cáncer pulmonar no microcelular en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer endometrial en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer gástrico en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de melanoma en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama negativo para Trip en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de glioma en un mamífero que lo necesite, el cual comprende administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en terapia.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)

(incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

5

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para utilizarse en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

10

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I) (incluyendo de cualquier fórmula sub-genérica particular descrita en la presente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero que lo necesite.

15

Cuando un compuesto de la fórmula (I) se administra para el tratamiento de cáncer, el término "co-administrar" y sus derivados, como se utilizan en la presente, significa ya sea la administración simultánea o cualquier modo de administración separada en secuencia de un compuesto inhibidor de la cinasa PI3, como se describe en la presente, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sepa que son útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo el tratamiento con quimioterapia y radiación. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se

20

25

utiliza en la presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sepa que tiene, o que demuestre tener, propiedades convenientes cuando se administre a un paciente que necesite el tratamiento para cáncer. De preferencia, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una cercana proximidad de tiempo unos de otros. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar tópicamente, y otro compuesto se puede administrar oralmente.

Típicamente, se puede co-administrar cualquier agente anti-neoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando en el tratamiento de cáncer de la presente invención. Los ejemplos de estos agentes se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (Editores), 6^a Edición (Febrero 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de una experiencia ordinaria en la materia sería capaz de discernir cuáles combinaciones de los agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Los agentes anti-neoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes contra microtúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquil-sulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas;

antimetabolitos, tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de sendas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de la cinasa de tirosina no receptora; 5 agentes inmunoterapéuticos; agentes pro-apoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los ejemplos de un ingrediente o de los ingredientes activos adicionales para utilizarse en combinación o co-administrados con los presentes compuestos inhibidores de la cinasa PI3 son los agentes 10 quimioterapéuticos.

Los agentes contra microtúbulos o anti-mitóticos son los agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de los agentes 15 contra microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

Los diterpenoides, los cuales se derivan de fuentes naturales, son los agentes contra el cáncer específicos de la fase, que operan en las fases G_2/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β -tubulina de los microtúbulos, mediante el enlace con esta proteína. 20 Entonces parece que se inhibe el desensamble de la proteína, siendo detenida la mitosis, y siguiendo entonces la muerte celular. Los ejemplos de los diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo 25 docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 2-benzoato de 4,10-diacetato de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R, 3S)-N-benzoil-3-fenil-isoserina, es un producto de diterpeno natural aislado a partir del árbol del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos del taxano. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 93: 2325. 1971), quienes caracterizaron su estructura mediante métodos cristalográficos de rayos-X y químicos. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para enlazarse a la tubulina, inhibiendo de esta manera el crecimiento de las células de cáncer. Schiff y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 77: 1561-1565 (1980); Schiff y colaboradores, Nature, 277: 665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y de la actividad contra el cáncer de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston y colaboradores, Studies in Organic Chemistry, Volumen 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Editores (Elsevier, Ámsterdam, 1986) páginas 219-235.

El paclitaxel ha sido aprobado para su uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman y colaboradores, Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire y colaboradores, Ann. Intern. Med., 111: 273, 1989), y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes y colaboradores, J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797,

1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig y colaboradores, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46), y de los carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y colaboradores, Sem. Oncol., 20: 56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad de riñón poliquístico (Woo y colaboradores, Nature, 368: 750. 1994), del cáncer de pulmón, y de la malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. y colaboradores, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de la concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. y colaboradores, Seminars in Oncology, 3(6) páginas 16-23, 1995).

El docetaxel, 13-éster de N-terbutil-éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenil-isoserina, con trihidrato de 2-benzoato de 4-acetato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona, está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. El docetaxel se indica para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semi-sintético del paclitaxel *q.v.*, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, y se extrae de la aguja del árbol del tajo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides vinca son agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados de la planta de vincapervinca. Los alcaloides vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular mediante su enlace específico a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina enlazada es incapaz de

polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis es detenida en la metafase, siguiendo entonces la muerte celular. Los ejemplos de los alcaloides vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, y vinorelbina.

5

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está comercialmente disponible como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diferentes tumores sólidos, se indica principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y de diferentes linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

10

La vincristina, sulfato de 22-oxo-vincaleucoblastina, está comercialmente disponible como ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina se indica para el tratamiento de leucemias agudas, y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para los linfomas malignos de Hodgkin y no de Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina, y hasta un menor grado, se presentan efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

15

20

La vinorelbina, [(1:2)-(sal) de R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato] de 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina, comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semi-sintético. La vinorelbina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes

25

quimioterapéuticos, tales como cisplatina, en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, en particular los cánceres pulmonar no microcelular, de mama avanzado, y de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

5 Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de la fase, los cuales interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran a las células tumorales, experimentan hidratación, y forman reticulaciones intra- e inter-cadenas, provocando el
10 ADN efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de los complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatina y carboplatina.

La cisplatina, cis-diamina-dicloro-platino, está comercialmente disponible como PLATINOL® como una solución inyectable. La cisplatina se
15 indica principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario, y de cáncer avanzado de la vejiga. Los efectos secundarios limitantes de la dosis primarios de la cisplatina son la nefrotoxicidad, la cual puede ser controlada mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

20 La carboplatina, [1,1-ciclobutan-dicarboxilato-(2-)-O,O']-diamina-platino, está comercialmente disponible como PARAPLATIN® como una solución inyectable. La carboplatina se indica principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado. La supresión de médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis de la
25 carboplatina.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer no específicos de la fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN a través de las fracciones nucleofílicas de la molécula de ADN, tales como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno, tales como ciclofosfamida, melfalano, y clorambucil; sulfonatos de alquilo, tales como busulfano; nitrosoureas, tales como carmustina; y triazenos, tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o como tabletas, como CYTOXAN®. La ciclofosfamida se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias. La alopecia, náusea, vómito y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida.

El melfalano, 4-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o como tabletas, como ALKERAN®. El melfalano se indica para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La supresión de médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalano.

El clorambucil, ácido 4-[bis-(2-cloro-etil)-amino]-bencen-butanoico, está comercialmente disponible como tabletas LEUKERAN®. El clorambucil se indica para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos, tales como linfossarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin. La supresión de médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucil.

El busulfano, dimetan-sulfonato de 1,4-butanodiol, está comercialmente disponible como TABLETAS MYLERAN®. El busulfano se indica para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La supresión de médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfano.

La carmustina, 1,3-[bis-(2-cloro-etil)-1-nitrosourea, está comercialmente disponible como frascos individuales de un material liofilizado como BiCNU®. La carmustina se indica para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores de cerebro, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfoma no de Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como frascos individuales de un material como DTIC-Dome®. La dacarbazina se indica para el tratamiento de melanoma maligno metastásico, y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. La náusea,

vómito, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

Los anti-neoplásicos antibióticos son agentes no específicos de la fase, que se enlazan o se intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción da
5 como resultado complejos de ADN estables o un rompimiento de la cadena, lo cual altera la función ordinaria de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de los agentes anti-neoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas, tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.
10

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está comercialmente disponible en una forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina se indica para el tratamiento de tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. La náusea, vómito, y anorexia son los efectos
15 secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está comercialmente disponible como una
20 forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una forma inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina se indica para la inducción de la remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

25 La doxorubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-

tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-8-glicoloil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMICINA RDF®. La doxorubicina se indica principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos de glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXANE®. La bleomicina se indica como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, haciendo que se rompa la cadena del ADN. Los rompimientos de

cadena se acumulan, y sigue la muerte celular. Los ejemplos de las epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etoposida y teniposida.

5 La etoposida, 9-[4,6-0-(R)-etiliden- β -D-glucopiranosida] de 4'-demetil-epipodofilotoxina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o como cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. La etoposida se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cáncer testicular y pulmonar no microcelular. La mielosupresión es el efecto secundario más común de la etoposida. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave
10 que la trombocitopenia.

La teniposida, 9-[4,6-0-(R)-teniliden- β -D-glucopiranosida] de 4'-demetil-epipodofilotoxina, está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON®, y se conoce comúnmente como VM-26. La
15 teniposida se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la teniposida. La teniposida puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.
20

Los agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos son agentes anti-neoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis del ADN) del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis del ADN o mediante la inhibición de la síntesis de la base de purina o de pirimidina, y limitando de
25 esta manera la síntesis del ADN. En consecuencia, la fase S no procede, y

sigue la muerte celular. Los ejemplos de los agentes anti-metabolitos anti-neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, fluoro-uracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

5 El 5-fluoro-uracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona, está
comercialmente disponible como fluoro-uracilo. La administración de 5-fluoro-
uracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato, y también se
incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la
muerte celular. El 5-fluoro-uracilo se indica como un solo agente o en
10 combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de
carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión
y la mucositis son los efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluoro-
uracilo. Otros análogos de fluoro-pirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina
(floxuridina), y monofosfato de 5-fluoro-desoxi-uridina.

15 La citarabina, 4-amino-1- β -D-arabino-furanosil-2-(1H)-pirimidinona,
está comercialmente disponible como CYTOSAR-U® y se conoce
comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe la especificidad
de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la elongación de la
cadena del ADN mediante la incorporación terminal de la citarabina en la
20 cadena de ADN en crecimiento. La citarabina se indica como un solo agente,
o en combinación con otros agentes de quimioterapia, en el tratamiento de
leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-
difluoro-desoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia,
25 trombocitopenia, y mucositis.

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como PURINATHOL®. La mercapto-purina exhibe la especificidad de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN, mediante un mecanismo todavía no especificado. La
5 mercapto-purina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercapto-purina en dosis altas. Un análogo demercapto-
10 purina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como TABLOID®. La tioguanina exhibe la especificidad de la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN, mediante un mecanismo que todavía no se ha
15 especificado. La tioguanina se indica como un solo agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de la
20 tioguanina. Sin embargo, se presentan efectos gastrointestinales secundarios y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritro-hidroxi-nonil-adenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.

La gemcitabina, monoclórhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluoro-citidina (isómero-β), está comercialmente disponible como GEMZAR®. La
25 gemcitabina exhibe la especificidad de la fase celular en la fase S y mediante

el bloqueo del progreso de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina se indica en combinación con cisplatina en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcelular localmente avanzado, y sola en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión,
5 incluyendo leucopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[[2,4-diamino-6-pteridinil)-metil]-metil-amino]-benzoil]-L-glutámico, está comercialmente disponible como metotrexato-sodio. El metotrexato exhibe efectos de la fase celular
10 específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, reparación y/o réplica del ADN a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico, la cual se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato se indica como un solo agente o en combinación
15 con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meningeal, linfoma no de Hodgkin, y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, y anemia), y la mucositis son los efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.
20

Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de topoisomerasa I. Los
25 ejemplos de las camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecano,

topotecano, y las diferentes formas ópticas de la 7-(4-metil-piperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

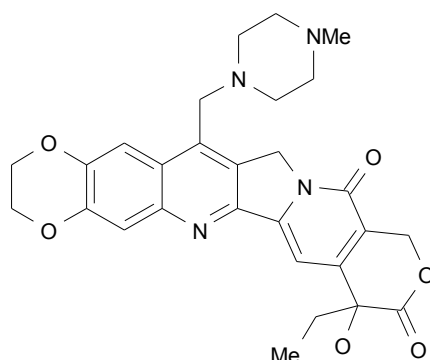
El irinotecano HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidino-piperidino)-carboniloxi]-1H-pirano-[3',4',6,7]-indolizino-[1,2-b]-quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecano es un derivado de camptotecina que se enlaza, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se presenta como un resultado de los rompimientos irreparables de la doble cadena causados por la interacción del complejo ternario de topoisomerasa I : ADN : irinotecano o SN-38 con enzimas de réplica. El irinotecano se indica para el tratamiento de cáncer metastásico del colon o del recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecano HCl son la mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos gastrointestinales (GI), incluyendo diarrea.

El topotecano HCl, monoclórhidrato de (S)-10-[(dimetil-amino)-metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano-[3',4',6,7]-indolizino[1,2-b]-quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecano es un derivado de camptotecina que se enlaza al complejo de topoisomerasa I - ADN y previene el re-ligamiento de los rompimientos de cadena individuales causados por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecano se indica para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de

ovario y del cáncer pulmonar microcelular. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecano HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de la fórmula A siguiente, actualmente en desarrollo, incluyendo la forma de la mezcla racémica (R,S), así como los enantiómeros R y S:



A

conocido por el nombre químico de “7-(4-metil-piperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica)” o “7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R)” o “7-(4-metil-piperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Este compuesto, así como los compuestos relacionados, se describen, incluyendo los métodos de elaboración, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237, y en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Pendiente Número 08/977,217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en donde haya una relación entre las

hormonas, y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de las hormonas y de los análogos hormonales útiles en el tratamiento de cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides, tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; amino-glutetimida y otros inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano, útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical, y carcinoma de mama dependiente de hormonas, que contiene receptores de estrógeno; progestrinas, tales como acetato de megestrol, útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos, y anti-andrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, y 5 α -reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), tales como aquéllos descritos en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,681,835, 5,877,219, y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o de la hormona estimulante de folículos (FSH) para el tratamiento carcinoma prostático, por ejemplo, los agonistas y antagonistas de LHRH, tales como

acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de las sendas de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se utiliza en la presente, este cambio es la proliferación o la diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen los inhibidores de las cinasas de tirosina receptoras, las cinasas de tirosina no receptoras, los bloqueadores del dominio SH2/SH3, las cinasas de serina/treonina, las cinasas de fosfatidil-inositol-3, la señalización de mio-inositol, y los oncogenes Ras.

Varias cinasas de proteína tirosina catalizan la fosforilación de los residuos de tirosilo específicos en diferentes proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Estas cinasas de proteína tirosina se pueden clasificar ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las cinasas de tirosina receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de enlace de ligando extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio de cinasa de tirosina. Las cinasas de tirosina receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y, en términos generales, se denominan como receptoras del factor de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad de receptor del factor de crecimiento aberrante de la cinasa, por ejemplo, mediante sobre-expresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. De acuerdo

con lo anterior, la actividad aberrante de estas cinasas se ha relacionado con un crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de estas cinasas podrían proporcionar métodos para el tratamiento de cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGFr), la cinasa de tirosina con dominios de homología de tipo inmunoglobulina y del factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento tipo insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph), y el proto-oncogén RET. Están en desarrollo varios inhibidores de los receptores del factor de crecimiento, e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de cinasa de tirosina, y oligonucleótidos anti-sentido. Los receptores del factor del crecimiento y los agentes que inhiben la función de los receptores del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818; Shawver y colaboradores, DDT, Volumen 2, Número 2, Febrero 1997; y Lofts, F. J. y colaboradores, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Editor Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994, Londres.

Las cinasas de tirosina que no son cinasas receptoras del factor de crecimiento, se denominan como cinasas de tirosina no receptoras. Las

cinastas de tirosina no receptoras útiles en la presente invención, que son objetivos u objetivos potenciales de los fármacos contra el cáncer incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), cinasa de tirosina de Brutons, y Bcr-Abl. Estas cinastas no receptoras y agentes que

5 inhiben la función de la cinasa de tirosina no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S. J. (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J. B., Brugge, J. S. (1997) *Annual Review of Immunology*. 15: 371-404.

10 Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que alteran el enlace del dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo la subunidad p-85 de PI3K, las cinastas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos de los fármacos contra el cáncer se

15 discuten en Smithgall, T. E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3): 125-32.

Los inhibidores de las cinastas de serina/treonina, incluyendo los bloqueadores de la cascada de cinasa MAP, que incluyen a los bloqueadores de las cinastas Raf (rafk), las cinastas reguladas por mitógeno o extracelulares (MEKs), y las cinastas reguladas extracelulares (ERKs); y los bloqueadores

20 de los miembros de la familia de cinasa C de proteína, incluyendo los bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), la familia de cinasa Ikb (IKKa, IKKb), las cinastas de la familia PKB, los

25 miembros de la familia de cinasa AKT, y las cinastas receptoras de TGF-beta.

Estas cinasas de serina/treonina y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K. (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P. Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60: 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*, 27: 41-64; Philip, P.A., y Harris, A. L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. y colaboradores, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,268,391, y Martinez-lacaci, L. y colaboradores, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia de cinasa de fosfatidilinositol-3, incluyendo los bloqueadores de cinasa-PI3, ATM, DNA-PK, y Ku, también son útiles en la presente invención. Estas cinasas se discuten en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 29 (7): 935-8; y Zhong, H. y colaboradores, *Cancer Res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización de mio-inositol, tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y los análogos de mio-inositol. Estos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A. (1994), *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed., Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la senda de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Estos inhibidores incluyen los

inhibidores de farnesil-transferasa, geranil-geranil-transferasa, y proteasas CAAX, así como los oligonucleótidos anti-sentido, ribozimas, e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de Ras en las células que contienen Ras mutante de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*, 7(4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9(2) 99-102; y *BioChem. Biophys. Acta* (1989) 1423(3): 19-30.

Como se mencionó anteriormente, los antagonistas de anticuerpos para el enlace del ligando de cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la senda de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de enlace de ligando extracelular de las cinasas de tirosina receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M. C. y colaboradores, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.* (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast Cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (véase Brekken, R. A. y colaboradores, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal Anti-VEGF Antibody Blocks Tumor Growth in Mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de angiogénesis de cinasa no receptora también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con angiogénesis se discuten anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son cinasas de tirosina receptoras). De conformidad con lo anterior, se pueden utilizar inhibidores de cinasa de tirosina no receptora en combinación con los inhibidores de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF que no reconocen al VEGFR (la cinasa de tirosina receptora), pero que se enlazan con el ligando; los inhibidores de moléculas pequeñas de integrina ($\alpha_v \beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (cinasas de tirosina no receptoras (no RTK)) también pueden ser útiles en combinación con los inhibidores de la familia que se da a conocer. (Véase Bruns CJ y colaboradores (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L y colaboradores (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Los agentes utilizados en los regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la fórmula (I). Existen un número de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias están en términos generales en el ámbito de las vacunaciones de tumores. La eficacia de los planteamientos inmunológicos se puede mejorar mucho a través de la inhibición combinada de las sendas de señalización de erbB2/EGFR, utilizando un inhibidor de molécula pequeña. La discusión del planteamiento

inmunológico/de vacuna de tumor contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly RT y colaboradores (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y en Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

5 Los agentes utilizados en los regímenes pro-apoptóticos (por ejemplo, los oligonucleótidos anti-sentido bcl-2) también se pueden utilizar en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por consiguiente, el aumento de bcl-2 se ha relacionado con la quimio-resistencia. Los estudios han demostrado
10 que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por consiguiente, las estrategias diseñadas para disminuir la expresión de bcl-2 en los tumores, han demostrado un beneficio clínico, y ahora están en los estudios en Fase II/III, es decir, el oligonucleótido anti-sentido G3139 bcl-2 de Genta.

15 Estas estrategias pro-apoptóticas, empleando la estrategia de oligonucleótidos anti-sentido para bcl-2, se discuten en Water J. S. y colaboradores, (2000) *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y en Kitada S. y colaboradores, (1994) *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

20 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de cinasas de proteína denominadas como cinasas dependientes de ciclina (CDKs), y su interacción con una familia de proteínas denominadas como ciclinas, controla el progreso a través del ciclo celular eucariótico. Es necesaria la activación e
25 inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK para un

progreso normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, los ejemplos de las cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6, y los inhibidores para las mismas, se describen, por ejemplo, en Rosania y colaboradores, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2): 215-230.

En una modalidad, el método de tratamiento de cáncer de la invención reivindicada incluye la co-administración de un compuesto de la fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o pro-fármaco del mismo y cuando menos un agente anti-neoplásico, tal como uno seleccionado a partir del grupo que consiste en agentes contra microtúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, los inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, los inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de las sendas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de la cinasa de tirosina no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes pro-apoptóticos, e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas de dosificación convenientes, tales como cápsulas, tabletas, o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, dihidrato de sulfato de calcio, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Los vehículos líquidos

incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina, y agua. De una manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido
5 varía ampliamente pero, de preferencia, será de aproximadamente 25 miligramos a aproximadamente 1 gramo por unidad de dosificación. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en la forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, un líquido inyectable estéril, tal
10 como una ampolleta, o una suspensión acuosa o no acuosa.

Las preparaciones farmacéuticas se hacen siguiendo las técnicas convencionales de un químico farmacéutico, las cuales involucran mezcla, granulación, y compresión, cuando sea necesario, para las formas de tabletas, o mezcla, relleno, y disolución de los ingredientes, como sea
15 apropiado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

La dosis de los compuestos farmacéuticamente activos actualmente inventados en una unidad de dosificación farmacéutica como se describe anteriormente, será una cantidad no tóxica eficaz, de preferencia seleccionada de entre el intervalo de 0.001 a 100 miligramos/kilogramo del
20 compuesto activo, de preferencia de 0.001 a 50 miligramos/kilogramo. Cuando se trata a un paciente humano que necesite un inhibidor de PI3K, la dosis seleccionada se administra de preferencia de 1 a 6 veces al día, oralmente o parenteralmente. Las formas de administración parenteral
25 preferidas incluyen tópicamente, rectalmente, transdérmicamente, mediante

inyección, y continuamente mediante infusión. Las unidades de dosificación orales para administración a seres humanos de preferencia contienen de 0.05 a 3500 miligramos del compuesto activo. De acuerdo con una modalidad, la dosificación oral para administración a seres humanos contiene
5 de 100 a 1,000 miligramos al día. Se prefiere la administración oral, la cual utiliza dosificaciones más bajas. Sin embargo, también se puede utilizar la administración parenteral, en dosificaciones altas, cuando es seguro y conveniente para el paciente.

10 Las dosificaciones óptimas para administrarse pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la materia, y variarán con el inhibidor de cinasa PI3 particular en uso, la concentración de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de enfermedad. Otros factores adicionales dependiendo del paciente particular que se esté
15 tratando, darán como resultado una necesidad de ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad, peso, y dieta del paciente, y el tiempo de administración. Las dosificaciones de ejemplo incluyen las formulaciones orales equivalentes a 10 miligramos, 25 miligramos, y 100 miligramos del compuesto de la fórmula (I), para administrarse solo, en múltiplos, o en combinación. Otra
20 dosificación de ejemplo incluye las formulaciones orales de la sal de tris-(hidroxi-metil)-amino-metano del ácido 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico equivalentes a 10 mili-gramos, 25 miligramos, ó 100 miligramos de la base libre del ácido 2-
25 metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico.

El método de esta invención para inducir una actividad inhibidora de la cinasa PI3 en mamíferos, incluyendo en seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad, una cantidad
5 moduladora/inhibidora de cinasa PI3 efectiva de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para utilizarse como un
10 inhibidor de la cinasa PI3.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para utilizarse en terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para utilizarse en el
15 tratamiento de trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales, acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares.
20

La invención también proporciona una composición farmacéutica para utilizarse como un inhibidor de PI3, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La invención también proporciona una composición farmacéutica

para utilizarse en el tratamiento de trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales, acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del
5 esperma, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

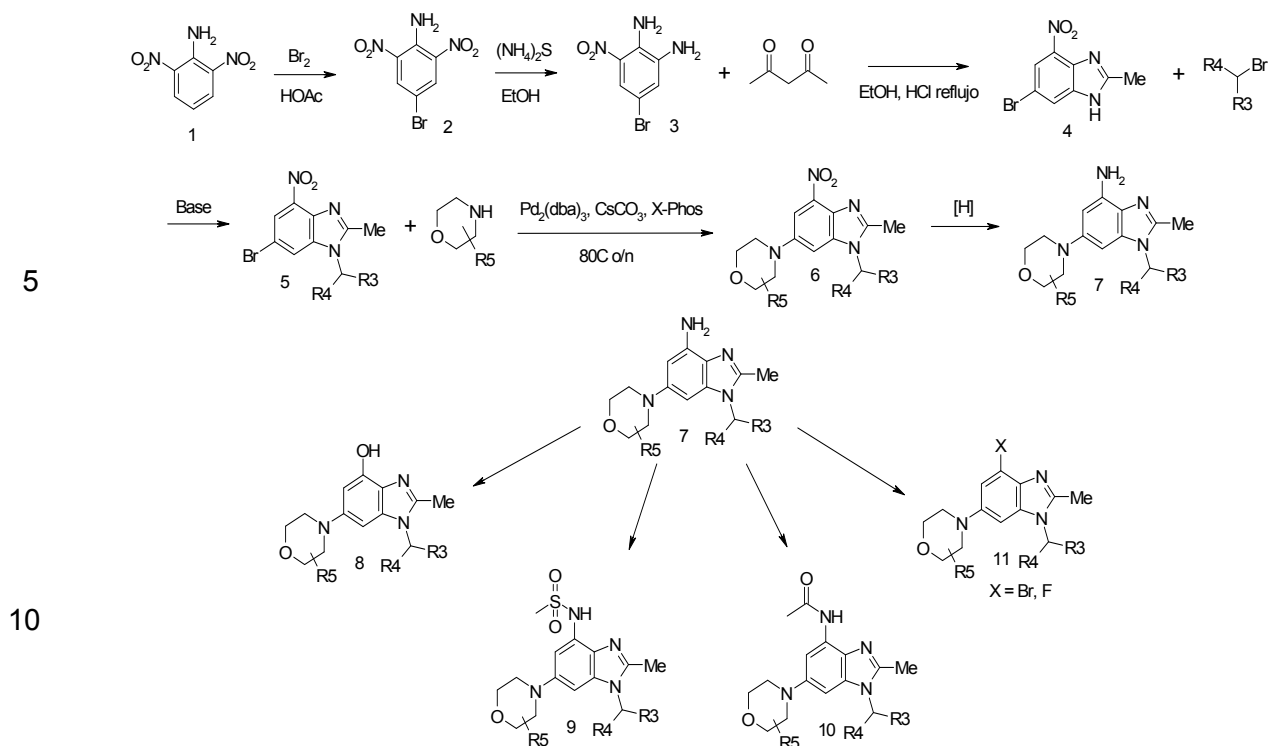
En adición, los compuestos farmacéuticamente activos de la
10 presente invención se pueden co-administrar con ingredientes activos adicionales, incluyendo los compuestos que se sepa que tienen utilidad cuando se utilizan en combinación con un inhibidor de la cinasa PI3.

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, empleando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta
15 su grado más completo. Los siguientes ejemplos, por consiguiente, se deben interpretar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

Procedimientos Experimentales

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar empleando los
20 esquemas generales I a VII, como se describen en seguida.

Esquema I ($R_2 = \text{Me}$)

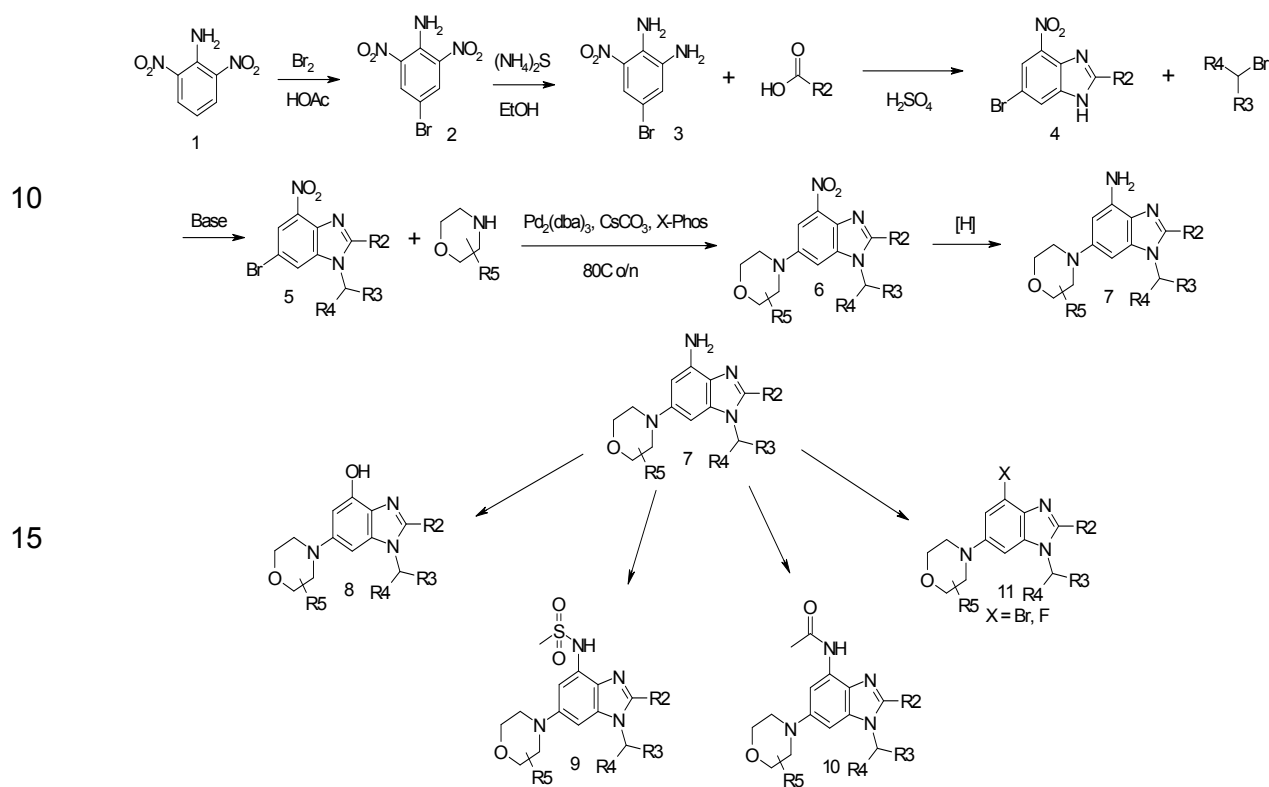


La 2,6-dinitro-anilina **1** se puede bromar con el bromo en ácido acético para proporcionar la 4-bromo-2,6-dinitro-anilina **2**, la cual se puede reducir hasta el di-amino-nitro-benceno **3** con $(\text{NH}_4^+)_2\text{S}$. La siguiente reacción del **3** con 2,4-pentanodiona en la presencia de un ácido fuerte a temperaturas de reflujo, en un solvente alcohólico, proporciona el nitro-bencimidazol **4**. La alquilación para proporcionar el bencimidazol sustituido **5** se puede llevar a cabo con un haluro de alquilo adecuadamente sustituido con una base, tal como K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetil-formamida. El desplazamiento catalizado por paladio del bromo aromático con morfolina puede proporcionar entonces el nitro-bencimidazol sustituido **6**, el cual entonces se puede reducir hasta el amino-bencimidazol **7**. El amino-

bencimidazol **7** entonces se puede convertir en el análogo de hidroxilo **8**, la sulfonamida **9**, la amida **10**, y el análogo de halógeno **11**, empleando las manipulaciones orgánicas convencionales.

5

Esquema II



20

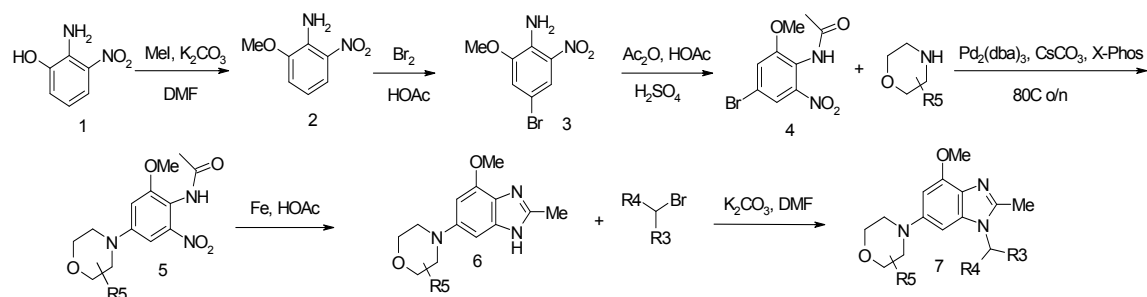
25

La 2,6-dinitro-anilina **1** se puede bromar con el bromo en ácido acético para proporcionar la 4-bromo-2,6-dinitro-anilina **2** que se puede reducir hasta el di-amino-nitro-benceno **3** con $(\text{NH}_4^+)_2\text{S}$. La siguiente reacción del **3** con un ácido carboxílico en la presencia de un ácido fuerte a una temperatura elevada, proporciona el nitro-bencimidazol **4**. La alquilación para

proporcionar el bencimidazol sustituido **5** se puede llevar a cabo con un haluro de alquilo adecuadamente sustituido con una base, tal como K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetil-formamida. El desplazamiento catalizado por paladio del bromo aromático con morfolina puede proporcionar entonces el nitro-bencimidazol sustituido **6**, el cual entonces se puede reducir hasta el amino-bencimidazol **7**. El amino-bencimidazol **7** entonces se puede convertir en el análogo de hidroxilo **8**, la sulfonamida **9**, la amida **10**, y el análogo de halógeno **11**, empleando las manipulaciones orgánicas convencionales.

Esquema III ($R_1 = OMe$; $R_2 = Me$)

15



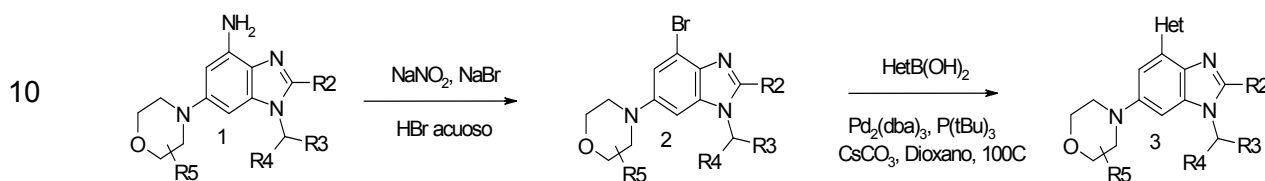
20

El 2-amino-3-nitro-fenol **1** se puede metilar con MeI y K_2CO_3 en N,N-dimetil-formamida, para proporcionar la metoxi-nitro-anilina **2**. La bromación, con bromo en ácido acético, seguida por la acetilación con anhídrido acético en ácido acético y ácido sulfúrico, puede proporcionar el Intermediario **4**. El desplazamiento catalizado por paladio del bromuro aromático con morfolina puede proporcionar entonces el intermediario **5**. La reducción de nitro

25

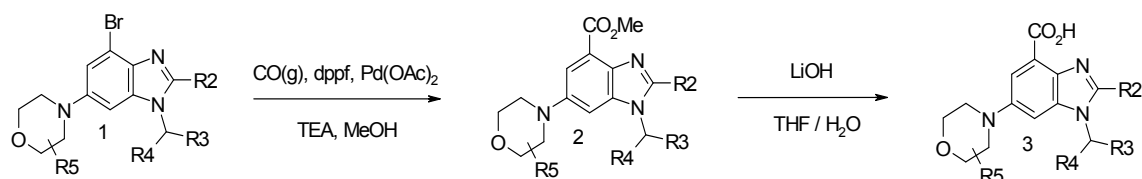
inducida por hierro, seguida por el cierre del anillo, puede proporcionar entonces el bencimidazol **6**, el cual se puede alquilar con un bromuro de alquilo adecuadamente sustituido utilizando una base, tal como K_2CO_3 , en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetil-formamida, para proporcionar los productos finales **7**.

Esquema IV



El amino-bencimidazol **1** se puede convertir hasta el bromo-bencimidazol **2** utilizando nitrito de sodio con $NaBr$ en HBr acuoso. El acoplamiento catalizado por paladio con un ácido aril-borónico en la presencia de una fosfina adecuada con una base inorgánica en un solvente no prótico polar puede proporcionar entonces los bencimidazoles sustituidos finales **3**. Het incluye 2-, 3- furanilos, y 1,3-tiazoles.

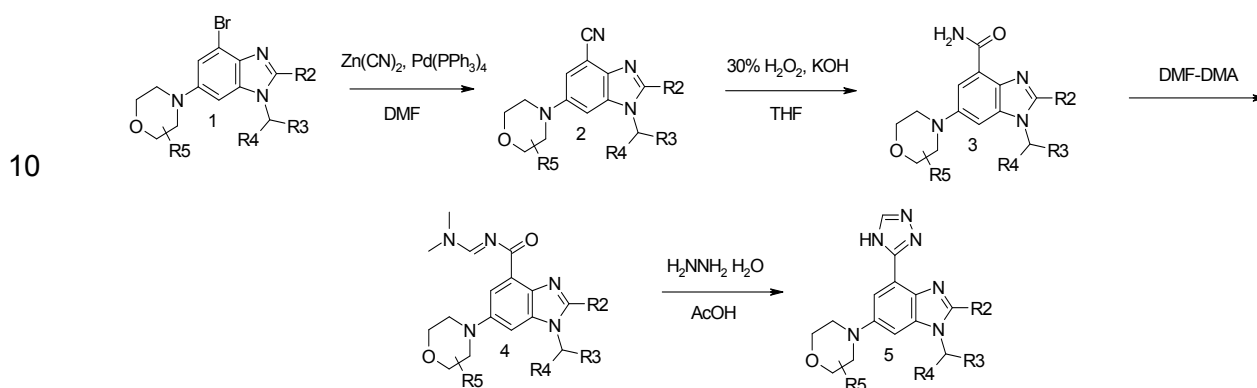
Esquema V



La carbonilación catalizada por paladio del bromo-bencimidazol **1** se

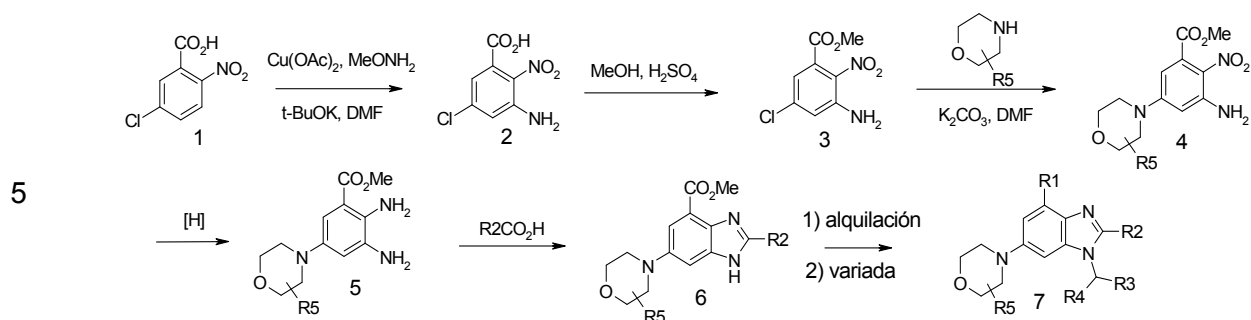
puede llevar a cabo mediante burbujeo de gas de monóxido de carbono en metanol con trietil-amina, para proporcionar el metil-éster **2**. La hidrólisis del éster se puede llevar a cabo entonces con hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua, para proporcionar el producto final del ácido de bencimidazol **3**.

Esquema VI

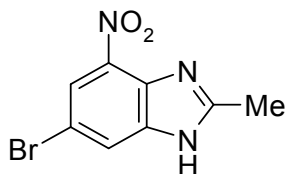


La cianatación catalizada por paladio del bromo-bencimidazol **1** se puede llevar a cabo con cianuro de zinc en N,N-dimetil-formamida para proporcionar el bencimidazol-nitrilo **2**. El nitrilo se puede convertir hasta la carboxamida primaria con KOH y peróxido en tetrahidrofurano, para proporcionar la amida **3**. El tratamiento de la carboxamida **3** con DMF-DMA puede proporcionar el Intermediario **4** que entonces se puede ciclar hasta los análogos de triazol **5** con hidrazina en ácido acético.

Esquema VII



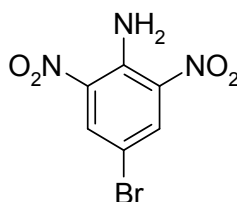
La aminación del ácido 5-cloro-2-nitro-benzoico con O-metil-hidroxilamina y terbutóxido en la presencia de acetato de cobre puede proporcionar el ácido 3-amino-5-cloro-2-nitro-benzoico **2**. La esterificación se puede llevar a cabo con metanol y ácido sulfúrico para proporcionar el metil-éster **3**, el cual se puede hacer reaccionar con morfolina en N,N-dimetil-formamida con K_2CO_3 , para proporcionar el análogo de fenil-morfolina **4**. La reducción de nitro se puede llevar a cabo utilizando una variedad de reducciones de metales, para proporcionar la diamina **5**. La condensación del **5** con una variedad de ácidos carboxílicos puede proporcionar el metil-éster de bencimidazol **6**, el cual se puede convertir adicionalmente hasta los productos finales **7** ($\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{Me}$, CO_2H , CONH_2 , CN , triazol, tetrazol) después de la alquilación con un haluro de alquilo, seguida por las manipulaciones orgánicas convencionales como se describen anteriormente.

Ejemplo 1

5

Preparación de 5-bromo-2-metil-7-nitro-1H-benzimidazol

a) 4-bromo-2,6-dinitro-bencenamina



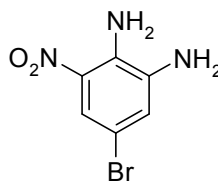
10

A una suspensión agitada de 2,6-dinitro-anilina (5 gramos, 27.3 milimoles) en ácido acético glacial (50 mililitros), se le agregó por goteo bromo (1.5 mililitros, 30 milimoles) y se calentó a 120°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se vertió en agua (50 mililitros). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con agua, y luego se secó al vacío. El sólido se volvió a disolver en EtOAC, se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se recolectó y se concentró al vacío, para dar el producto deseado (6.88 gramos, 95 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (br s, 2H), 8.58 (s, 2H).

15

20

b) 5-bromo-3-nitro-bencen-1,2-diamina



25

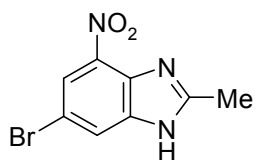
La 4-bromo-2,6-dinitro-bencenamina se disolvió en EtOH (50

mililitros), y se agregó $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (2.2 mililitros) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 hora. La cromatografía de capa delgada (TLC) mostró un compuesto nuevo y quedó algo del material de partida. Adicionalmente, se agregó otro lote de $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (2.5 mililitros).

5 Después de 1 hora, el análisis de la cromatografía de capa delgada (TLC) mostró un poco de material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró, para dar un sólido rojo profundo. Posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con dicloro-metano, para
10 proporcionar el producto deseado como un sólido rojo (578 miligramos, 50 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.50 (br s, 2H), 5.93 (br s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 232$ $[\text{M}+1]^+$.

c) 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol

15



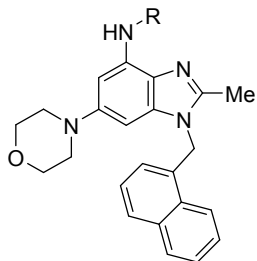
20

Una mezcla de 5-bromo-3-nitro-bencen-1,2-diamina (464 miligramos), y pentano-2,4-diona (400 miligramos) en EtOH (27 mililitros), y HCl 5N (7.4 mililitros) se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió
20 hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido (460 miligramos, 90 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.73 (s, 3H), 8.11 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz),
25

10.20 (s, 1H, s); LC-MS: m/e = 256 [M+1]⁺

Ejemplo 2 (R = H), y Ejemplo 3 (R = Ac)

5

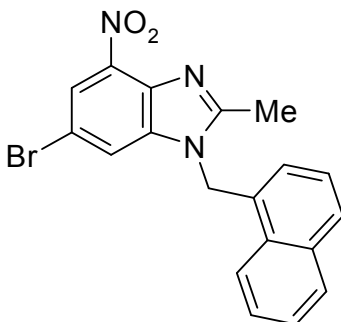


Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina y N-(2-metil-6-morfolin-4-il-1-naftalen-1-il-metil-1H-benzo-imidazol-4-il)-acetamida

10

a) 6-bromo-2-metil-1-(naftalen-1-il-metil)-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol

15



Una mezcla de 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol (preparado siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1) (3 gramos), 1-(bromo-metil)-naftaleno (2.85 gramos), y K₂CO₃ (3.23 gramos) en N,N-dimetil-formamida (100 mililitros), se agitó a 80°C durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió entonces en agua. Entonces se filtró para proporcionar un sólido, y el sólido se lavó con agua, y luego se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (4.63 gramos, 100 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54 (s,

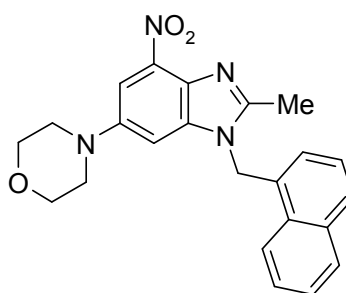
25

3H), 6.16 (s, 2H), 6.32 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 296$ $[M+1]^+$.

5

b) 4-(2-metil-3-(naftalen-1-il-metil)-7-nitro-3H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-
morfolina

10



15

Una mezcla de 6-bromo-2-metil-1-(naftalen-1-il-metil)-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol (4.63 gramos), morfolina (3.05 gramos), $Pd_2(dba)_3$ (1.05 gramos), Cs_2CO_3 (5.72 gramos), y X-Phos (1.09 gramos) en dioxano (100 mililitros) se desgasificó con nitrógeno, y entonces se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (2.8 gramos, 60 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.46 (s, 3H), 3.12 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz). 3.70 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 6.09 (s, 2H), 6.31 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.62-7.70 (m, 3H), 7.86 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); LC-MS: $m/e =$

25

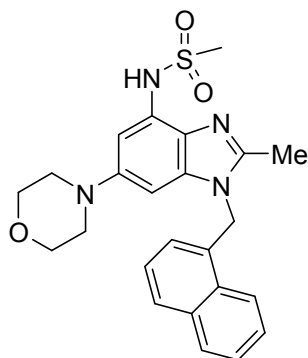
403 [M+1]⁺.

c) 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-
amina y N-(2-metil-6-morfolin-4-il-1-naftalen-1-il-metil-1H-benzo-imidazol-4-
il)-acetamida

5 A una mezcla a reflujo de 4-(2-metil-3-(naftalen-1-il-metil)-7-nitro-3H-
benzo-[d]-imidazol-5-il)-morfolina (804 miligramos) en HOAc (50 mililitros), se
le agregó polvo de hierro (336 miligramos), y la mezcla se continuó hasta el
reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y
se removi6 el HOAc al vac6o. El residuo entonces se neutraliz6 con una
10 soluci6n acuosa de NaHCO₃. Se extrajo con dicloro-metano y la capa
org6nica se lav6 con salmuera, se sec6 sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtr6, y se
concentr6 al vac6o. El residuo se purific6 mediante cromatograf6a en gel de
s6lice eluida con metanol : diclorometano = 1:30, para proporcionar el
15 Ejemplo 2 (350 miligramos, 47 por ciento), y el Ejemplo 3 (350 miligramos, 42
por ciento). Ejemplo 2 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (s, 3H), 2.91
(t, 4H J = 4.8 Hz), 3.64 (t, 4H J = 4.8 Hz), 5.15 (br s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.10
(d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.34 (t,
1H, J = 7.5 Hz), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J =
20 7.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz); LC-MS: m/e = 373 [M+1]⁺; Ejemplo 3 ¹H
RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18 (s, 3H), 2.40 (s, 3H, s), 2.96 (t, 4H, J =
4.8 Hz), 3.67 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 5.95 (s, 2H), 6.34 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.68 (s,
1H), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J =
25 7.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 9.81 (s, 1H); LC-

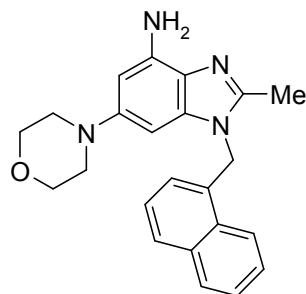
MS: m/e = 415 [M+1]⁺

Ejemplo 4



Preparación de N-[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-il]-metan-sulfonamida

a) 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-amina

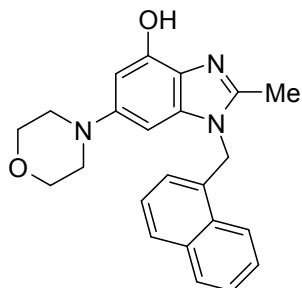


Una mezcla de 4-(2-metil-3-(naftalen-1-il-metil)-7-nitro-3H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-morfolina (804 miligramos), preparada como se describe en el Ejemplo 2, polvo de hierro (168 miligramos), y FeSO₄ (84 miligramos) en etanol (30 mililitros), y H₂O (30 mililitros), se agitó a la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en dicloro-metano y se filtró. El filtrado se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido (720 miligramos, 97 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.33 (s, 3H), 2.91 (t, 4H J = 4.8 Hz), 3.64 (t, 4H J = 4.8 Hz), 5.15 (br s, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.10 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.12 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz); LC-MS: m/e = 373 [M+1]⁺

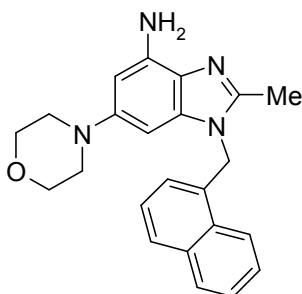
b) N-(2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-il)-metan-sulfonamida

A una solución de 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-amina (186 miligramos), Et_3N (0.15 mililitros), y dicloro-metano (20 mililitros), se le agregó una solución de cloruro de metan-sulfonilo (69 miligramos) en dicloro-metano a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con dicloro-metano y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol : dicloro-metano = 1:30, para proporcionar el producto deseado como un sólido (180 miligramos, 80 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.40 (s, 3H), 2.98 (t, 4H, J= 4.8Hz), 3.21 (s, 3H), 3.68 (t, 4H, J= 4.8Hz), 5.96 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J= 8.1Hz), 6.80 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J= 8.1Hz), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, J= 8.1Hz), 8.01 (d, 1H, J= 8.1Hz), 8.24 (d, 1H, J= 8.1Hz), 9.49 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 451 [M+1]⁺.

Ejemplo 5

Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-ol

a) 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-amina



Se agregó TiCl_3 (19.7 mililitros) a una solución de la 4-(2-metil-3-(naftalen-1-il-metil)-7-nitro-3H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-morfolina (1.82 gramos), preparada siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, y NH_4OAc (4.85 gramos) en metanol (150 mililitros). Después de agitar durante 7 minutos a temperatura ambiente, la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante. El pH de la mezcla se hizo básico mediante la adición de una solución acuosa de Na_2CO_3 . El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con dicloro-metano (250 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1.52 gramos, 91 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.47 (s, 3H), 3.02 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.78 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 4.30 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.05 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.25 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.56 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz); LC-MS: $m/e = 373$ $[\text{M}+1]^+$.

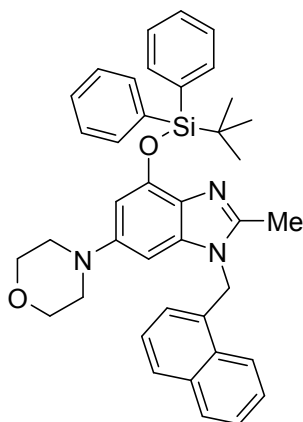
b) 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-ol

A una solución de 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-amina (842 miligramos) en H_2O (20 mililitros), metanol (1 mililitro), y H_2SO_4 concentrado (3 mililitros), se le agregó por goteo una solución acuosa de NaNO_2 (344 miligramos) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, y entonces se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO_3 . Se extrajo con dicloro-metano (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol : dicloro-metano = 1:60, y luego mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto crudo deseado de LC-MS: $m/e = 374$ $[\text{M}+1]^+$ que contenía una impureza que se removió mediante los dos pasos en secuencia descritos en seguida.

c) 4-{[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)-silil]-oxi}-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-

naftalenil-metil)-1H-bencimidazol

5



10

Una mezcla del 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-
[d]-imidazol-4-ol crudo (200 miligramos), imidazol (73 miligramos), y
TBDPSCI (162 miligramos) en dicloro-metano seco (30 mililitros), se agitó a
temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis de LCMS mostró el
producto deseado, así que el solvente se removió al vacío. El residuo se
purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de
petróleo = 1:2, para proporcionar el éter de TBDP del producto deseado
como un sólido blanco (260 miligramos, 79 por ciento). ¹H RMN (300 MHz,
CDCl₃) δ ppm 1.24 (s, 9H), 2.53-2.56 (m, 7H), 3.55(t, 4H, J= 4.8 Hz), 5.69 (s,
2H), 5.92 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.12 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.55 (d, 1H, J= 7.5 Hz),
7.25-7.45 (m, 7H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.84-7.87 (m
4H), 7.94 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.06 (d, 1H, J= 8.7 Hz); LC-MS: m/e = 612
[M+1]⁺.

20

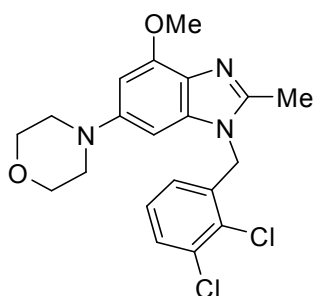
d) 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-ol

25

A una solución de 4-[[[(1,1-dimetil-etil)-(difenil)-silil]-oxi]-2-metil-6-(4-
morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol en tetra-hidrofurano (50

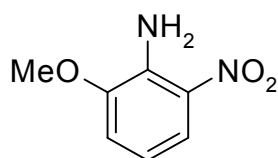
mililitros), se le agregó TBAF (0.64 mililitros, 1 mol/litro) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. la cromatografía de capa delgada (TLC) mostró el consumo del material de partida. El solvente se removió al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol : dicloro-metano = 1:60, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (150 miligramos, 94 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.36 (s, 3H), 2.94 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.65 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 5.87 (s, 2H), 6.30 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.35 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.39 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.35 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J= 8.4 Hz); LC-MS: m/e = 374[M+1]⁺

Ejemplo 6



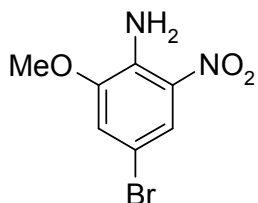
Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-4-(metiloxi)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

a) 2-metoxi-6-nitro-bencenamina



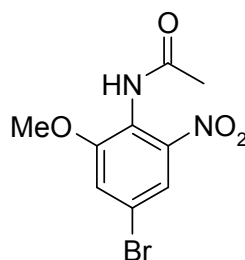
A una mezcla de 2-amino-3-nitro-fenol (19.25 gramos), y K_2CO_3 (19 gramos) en N,N-dimetil-formamida (100 mililitros), se le agregó MeI (11 mililitros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche, y entonces se vertió en agua. El precipitado resultante se recolectó mediante
5 filtración, y el sólido se lavó con agua para proporcionar el producto deseado (19 gramos, 90 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.92 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 6.61 (dd, 1H, $J = 7.5, 9.0$ Hz), 6.89 (dd, 1H, $J = 0.9, 7.5$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 0.9, 9.0$ Hz); LC-MS: $m/e = 169$ $[M+1]^+$.

10 b) 4-bromo-2-metoxi-6-nitro-bencenamina



15 Se agregaron NaOAc (17.6 gramos) y Br_2 (6.76 mililitros), a una solución de 2-metoxi-6-nitro-bencenamina (21.74 gramos) en HOAc (250 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (26.43 gramos, 83
20 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.91 (s, 3H), 7.18 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 247$ $[M+1]^+$.

c) N-(4-bromo-2-metoxi-6-nitro-fenil)-acetamida

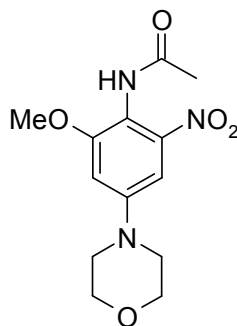


5

A una solución de la 4-bromo-2-metoxi-6-nitro-bencenammina (27.85 gramos) en HOAc (150 mililitros), y Ac₂O (17 mililitros), se le agregó H₂SO₄ concentrado a 70°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos, y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, y se lavó con hexano, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro (24.45 gramos, 75 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.61 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 9.91(s, 1H); LC-MS: m/e = 289 [M+1]⁺

15

d) N-(2-metoxi-4-morfolino-6-nitro-fenil)-acetamida



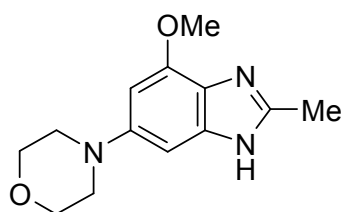
20

Una mezcla de la N-(4-bromo-2-metoxi-6-nitro-fenil)-acetamida (2.89 gramos), morfolina (2.61 gramos), BINAP (1.21 gramos), y t-BuOK (1.53 gramos) en dioxano (50 mililitros) se desgasificó con N₂ y la mezcla se agitó a 110°C en un tubo sellado durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura

25

ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con MeOH/DCM=1/50, para proporcionar el producto deseado (1.03 gramos, 35 por ciento) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.15 (s, 1H), 3.18 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.85 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.88 (s, 3H), 6.63 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz).

e) 4-(7-metoxi-2-metil-3H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-morfolina

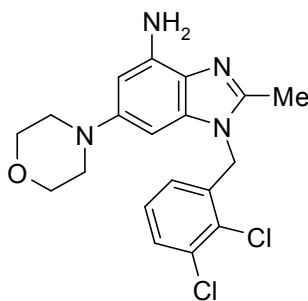


A una solución a reflujo de lotes combinados de N-(2-metoxi-4-morfolino-6-nitro-fenil)-acetamida (2.06 gramos) en HOAc (60 mililitros), se le agregó polvo de hierro (1.18 gramos), y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se lavó con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto crudo como un sólido (1.73 gramos, 100 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.56 (s, 3H), 3.12 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.88 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.94 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.62 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 248$ $[\text{M}+1]^+$

f) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-4-(metiloxi)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

Una mezcla del 18 (1.73 gramos), 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno (1.68 gramos), y K_2CO_3 (1.93 gramos) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), se agitó a 80°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua. Se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con el 100 por ciento de EtOAc y luego metanol : dicloro-metano = 1:30, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (360 miligramos, 9 por ciento) ^1H RMN ($CDCl_3$, TMS, 300 MHz) δ ppm 2.48 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.85 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 4.02 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.19 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.42 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz); LC-MS: m/e = 406 $[M+1]^+$

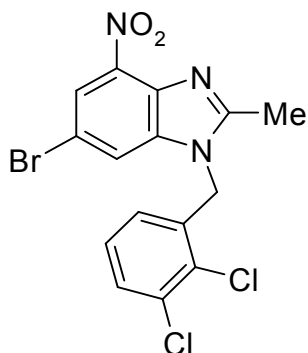
Ejemplo 7



Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

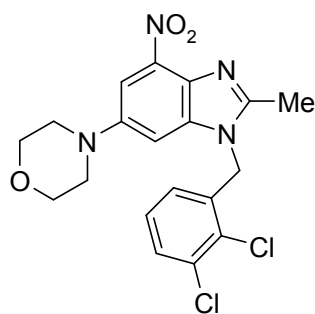
bencimidazol-4-amina

a) 6-bromo-1-(2,3-dicloro-bencil)-2-metil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol



Una mezcla del Ejemplo 1 (1.17 gramos) (preparado como se describió anteriormente), 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno (1.19 gramos), y K_2CO_3 (1.27 gramos) en N,N-dimetil-formamida (80 mililitros), se agitó a $80^\circ C$ durante 3 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió entonces en agua. Entonces se filtró para proporcionar un sólido, y el sólido se lavó con agua, y luego se secó al vacío, para proporcionar el producto deseado (1.59 gramos, 83 por ciento) ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (s, 3H), 5.45 (m, 2H), 6.24 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 416 [M+1]^+$.

b) 4-(3-(2,3-dicloro-bencil)-2-metil-7-nitro-3H-benzo-[d]-imidazol-5-il)-morfolina



5

Una mezcla del 6-bromo-1-(2,3-dicloro-bencil)-2-metil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol (1.69 gramos), morfolina (1.07 gramos), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (376 miligramos), Cs_2CO_3 (2 gramos), y X-Phos (383 miligramos) en dioxano (80 mililitros) se desgasificó con nitrógeno, y entonces se agitó a 80°C durante 3 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) mostró el consumo completo del material de partida, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo restante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (831 miligramos, 48 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62 (s, 3H), 3.18 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.87 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.41 (s, 2H), 6.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=2.4$ Hz); LC-MS: $m/e = 421$ $[\text{M}+1]^+$

20

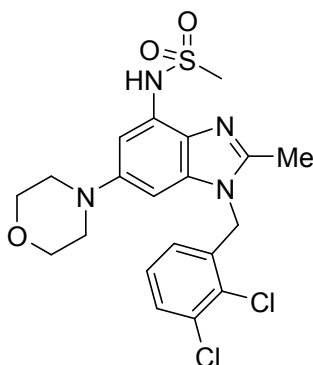
c) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-amina

25

Una mezcla de la 4-(3-(2,3-dicloro-bencil)-2-metil-7-nitro-3H-benzo-

[d]-imidazol-5-il)-morfolina (210 miligramos), polvo de hierro (56 miligramos), y FeSO_4 (152 miligramos) en etanol (25 mililitros), y H_2O (25 mililitros), se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) mostró el consumo de todo el material de partida, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con $\text{MeOH}:\text{DCM}:\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O} = 1:60:0.5$ por ciento para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (137 miligramos, 70 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.32 (s, 1H), 2.94 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.68 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 5.16 (br, s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.09 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.13 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.32 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.58 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz); LC-MS: $m/e = 391$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 8

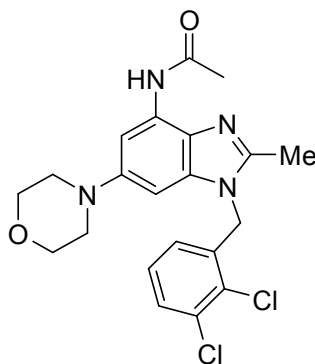


Preparación de N-[1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-il]-metan-sulfonamida

A una solución del Ejemplo 7 (82 miligramos), y Et_3N (42 miligramos), y dicloro-metano seco (20 mililitros), se le agregó una solución

de cloruro de metan-sulfonilo (40 miligramos) en dicloro-metano a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante y se detectó algo del producto de di-mesilato mediante LC-MS: m/e = 547 [M+1]⁺. El solvente se removió al vacío, se le agregaron tetrahidrofurano (10 mililitros), y una solución acuosa de NaOH 2N (10 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto deseado se detectó como el producto principal de acuerdo con la LC-MS. Se extrajo con dicloro-metano (75 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con MeOH: DCM: NH₃.H₂O = 1:60:0.5 por ciento, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (25 miligramos, 26 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 ppm (s, 1H), 3.03-3.04 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 4H), 5.5-5.56 (m, 2H), 6.31-6.34 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 9.50 (s, 1H); LC-MS: m/e = 469 [M+1]⁺

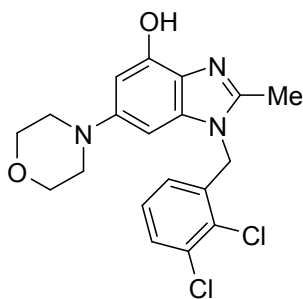
Ejemplo 9



Preparación de N-[1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-il]-acetamida

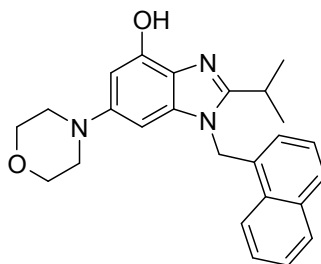
A una solución del Ejemplo 7 (78 miligramos), y Et₃N (30 miligramos) en dicloro-metano seco (30 mililitros), se le agregó una solución de Ac₂O (20 miligramos) en dicloro-metano a 0°C, y entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agitó luego a la temperatura de reflujo hasta que la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (150 mililitros), y se lavó con salmuera (100 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol : dicloro-metano = 1:60, y entonces mediante HPLC de preparación, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (21 miligramos, 24 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.14 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.84 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 5.33 (s, 2H), 6.28-6.30 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J= 1.2 Hz, J= 8.1 Hz), 8.08 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.27 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 433 [M+1]⁺.

Ejemplo 10

Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

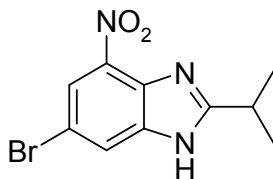
bencimidazol-4-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 5, reemplazando el 1-(bromo-metil)-naftaleno con el 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno. (130 miligramos, 69 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.35 (s, 3H), 2.97 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.68 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 5.44 (s, 2H), 6.24 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.31 (dd, 1H, J= 1.2, 7.8 Hz), 6.38 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.59 (dd, 1H, J= 1.2, 7.8 Hz), 9.61 (s, 1H); LC-MS: m/e = 392[M+1]⁺.

Ejemplo 11

Preparación de 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol

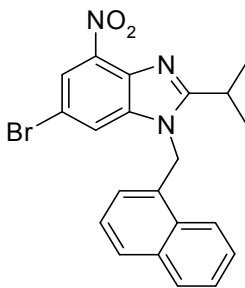
a) 6-bromo-2-isopropil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol



Una mezcla de la 5-bromo-3-nitro-bencen-1,2-diamina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 1, 5.0 gramos) en ácido isobutírico (20 mililitros), se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (100 mililitros).

El pH se neutralizó con una solución acuosa de Na_2CO_3 . Se extrajo entonces con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (4.7 gramos, 77 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.51 (m, 6H, J = 6.9 Hz), 3.32 (m, 1H, J = 6.9 Hz), 8.16 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 8.25 (d, 1H, J= 1.5 Hz), 10.26 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 284 $[\text{M}+1]^+$

b) 6-bromo-2-(1-metil-etil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-nitro-1H-bencimidazol



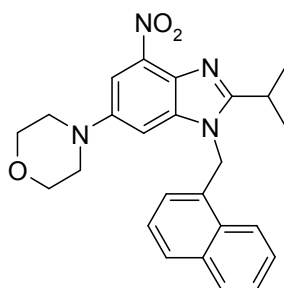
15

Una mezcla del 6-bromo-2-isopropil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol (4.7 gramos), 1-(bromo-metil)-naftaleno (4.01 gramos), y K_2CO_3 (4.55 gramos) en N,N-dimetil-formamida (150 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió entonces en agua (1 litro). Entonces se filtró para proporcionar un sólido, el cual se lavó con agua, y luego se secó al vacío, para proporcionar el producto crudo (7.2 gramos). LC-MS: m/e = 425 $[\text{M}+1]^+$

20

c) 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-nitro-1H-bencimidazol

25

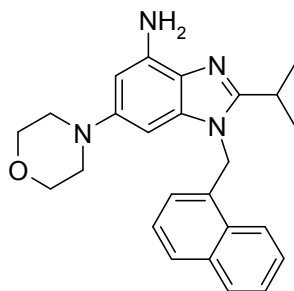


5

Una mezcla del 6-bromo-2-(1-metil-etil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-nitro-1H-bencimidazol (2.05 gramos), morfolina (1.26 gramos), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.46 gramos), Cs_2CO_3 (2.36 gramos), y X-Phos (0.41 gramos) en dioxano (30 mililitros) se desgasificó con nitrógeno, y entonces se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removi6 al vac6o. El residuo posteriormente se purific6 mediante cromatograf6a en gel de s6lice eluida con (EtOAc : 6ter de petr6leo = 1:1), para proporcionar el producto deseado como un s6lido amarillo (1.6 gramos, 77 por ciento). LC-MS: m/e = 431 $[\text{M}+1]^+$

15

d) 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina



20

Se agreg6 TiCl_3 (16.3 mililitros) a una soluci6n de 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-nitro-1H-bencimidazol (1.6 gramos), y

25

NH₄OAc (4 gramos) en metanol (40 mililitros). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida. El pH de la mezcla se hizo básico mediante la adición de una solución acuosa de Na₂CO₃. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con dicloro-metano (250 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (1.2 gramos, 81 por ciento). LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

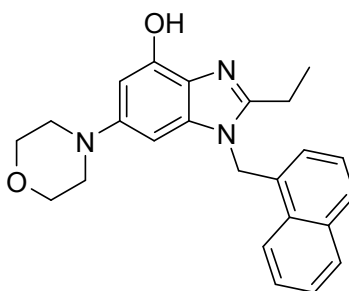
e) 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol

A una solución de la 2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina (300 miligramos) en H₂O (20 mililitros), y H₂SO₄ concentrado (1 mililitro), se le agregó por goteo una solución acuosa de NaNO₂ (78 miligramos) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, y entonces se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. La solución se extrajo con dicloro-metano (250 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc:éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido (80 miligramos, 27 por ciento). ¹H RMN (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, 6H, J= 6.6 Hz), 2.91 (t, 4H, J= 7.5 Hz), 3.03 (m, 1H, J= 6.6 Hz), 3.64 (t, 4H, J= 7.5 Hz), 5.89 (s, 2H), 6.27-6.34 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.27 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 9.55 (s, 1H); LC-MS: m/e = 402 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 12



10

Preparación de 2-etil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-ol

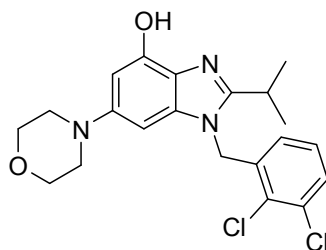
15

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 11, reemplazando el ácido isobutírico con el ácido propiónico. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, 3H, J= 7.5 Hz), 2.67 (q, 2H, J= 7.5 Hz), 2.93 (t, 4H, J= 4.5 Hz), 3.64 (t, 4H, J= 4.5 Hz), 5.86 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.33-6.34 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.98 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.23 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 9.54 (s, 1H); LC-MS: m/e = 388 [M+1]⁺.

20

Ejemplo 13

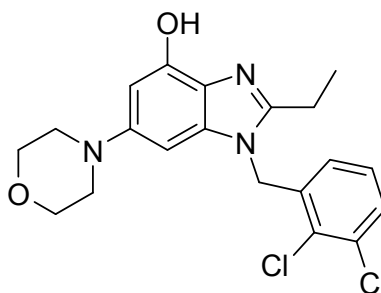
25



5 Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 11, reemplazando el 1-(bromo-metil)-naftaleno con 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (d, 6H, J= 6.9 Hz), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.67 (t, 4H, J= 4.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 6.24-6.26 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 9.54 (s, 1H); LC-MS: m/e = 420 [M+1]⁺.

Ejemplo 14

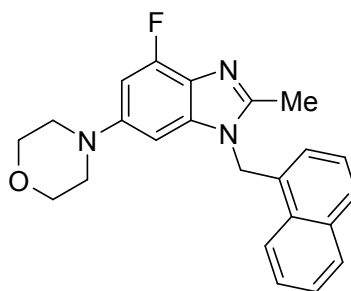


15
20 Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 12, reemplazando el 1-(bromo-metil)-naftaleno con 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.86 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.10 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.82 (t, 4H,

J=4.8 Hz), 5.32 (s, 2H), 6.10 (d, 1H, J =2.4 Hz), 6.37 (dd, 2H, J=1.5, 7.8 Hz), 6.54 (d, 1H, J =2.4 Hz), 7.04 (t, 1H, J =7.8 Hz), 7.4 (dd, 1H, J =1.5, 7.8 Hz); LC-MS: m/e = 406 [M+1]⁺

Ejemplo 15



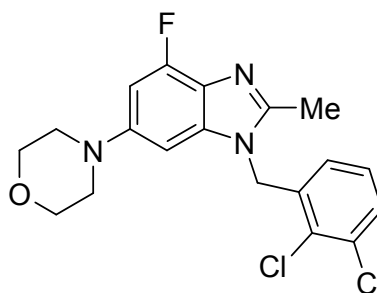
Preparación de 4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol

A una solución de 2-metil-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el Ejemplo 2) (200 miligramos) en el 70 por ciento de HF/piridina (2 mililitros) en un reactor con Teflón, se le agregó NaNO₂ (56 miligramos) a -50°C, y la mezcla se agitó a -50°C durante 30 minutos, y entonces se calentó hasta 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃. Se extrajo entonces con dicloro-metano (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación desarrollada con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido (10 miligramos, 5 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.54 (s, 3H), 3.05

(t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.79 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 5.75 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 6.53 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 6.66-6.71 (m, 1H), 7.30 (t, 1H, J= 7.5 Hz), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J= 7.8 Hz); LC-MS: m/e = 376 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 16



10

Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

15

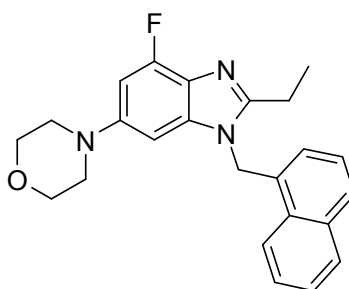
A una solución de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 7, 200 miligramos) en el 70 por ciento de HF/piridina (4 mililitros) en un reactor de Teflón, se le agregó NaNO₂ (53 miligramos) a -50°C, y la mezcla se agitó a -50°C durante 30 minutos, y entonces se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃. Se extrajo entonces con dicloro-metano (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación desarrollada con metanol: DCM = 1:30, para proporcionar el

25

producto deseado como un sólido (40 miligramos, 20 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.49 ppm (s, 3H), 3.09(t, 4H, J = 4.5 Hz), 3.83 (t, 4H, J = 4.5 Hz), 5.32 (s, 2H), 6.29-6.33 (m, 2H), 6.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.8 Hz); LC-MS: m/e = 394 $[\text{M}+1]^+$

5

Ejemplo 17



10

Preparación de 2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol

15

A una solución de 2-etil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 12, 200 miligramos, 0.49 milimoles) en el 70 por ciento de HF/piridina (3 mililitros), se le agregó NaNO_2 (50 miligramos, 0.73 milimoles) a -50°C , y la mezcla resultante además se agitó durante 1 hora. Entonces la mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con dicloro-metano (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante TLC de preparación para dar el producto (20 miligramos, 10 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.22 (t, 3H, J =7.5 Hz),

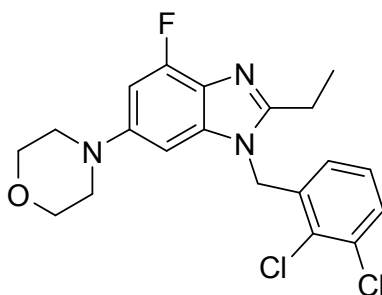
20

25

2.69 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.02 (t, 4H, J=3.9 Hz), 3.66 (t, 4H, J=3.9 Hz), 5.97 (s, 2H), 6.32 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.74-6.79 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.24 (d, 1H, J=7.8 Hz); LC-MS: m/e = 390 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 18



10

Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

15

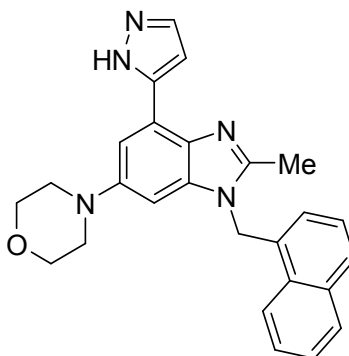
A una solución de la 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 14, 203 miligramos) en el 70 por ciento de HF/piridina (2 mililitros) en un reactor de Teflón, se le agregó NaNO₂ (52 miligramos) a -50°C, y la mezcla se agitó a -50°C durante 30 minutos, y entonces se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH se neutralizó con una solución acuosa de Na₂CO₃. Se extrajo entonces con dicloro-metano (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación desarrollada con EtOAc: éter de petróleo = 1:1, para

20

25

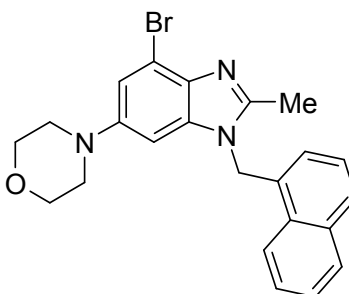
proporcionar el producto deseado como un sólido (5 miligramos, 4 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.39 ppm (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 2.80 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 3.10 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.84 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 5.34 (s, 2H), 6.29-6.34 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H, $J = 1.8, 12.6$ Hz), 7.06 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 408$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 19



Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol

a) 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol



A una solución de la 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-

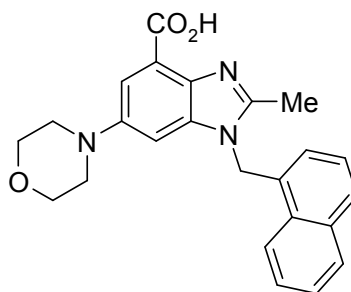
bencimidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 2, 1.1 gramos, 3 milimoles) en HBr acuoso (50 mililitros), se le agregó por goteo una solución acuosa de NaNO₂ (214 miligramos, 3.1 milimoles) de 0°C a 5°C. Después de la adición, a la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos, y se le agregó por goteo otra solución de NaBr (927 miligramos, 9 milimoles) en HBr acuoso (50 mililitros) a 60°C. La mezcla resultante entonces se calentó a 80°C durante 30 minutos, y se enfrió luego hasta la temperatura ambiente. El pH de la solución se neutralizó con NaHCO₃ acuoso (600 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (500 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo : EtOAc = 1:1, para dar el producto deseado (725 miligramos, 55 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.55 ppm (s, 3H), 3.05 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.79 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.73 (s, 2H), 6.50 (dd, 1H, J = 1.2, 7.5 Hz), 6.53 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz); LC-MS: m/e = 436 [M+1]⁺.

b) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol

Una mezcla del 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol (200 miligramos, 0.46 milimoles), ácido 1H-pirazol-5-il-borónico (100 miligramos, 0.92 milimoles), Pd(dba)₂ (40 miligramos, 0.046 milimoles), Cs₂CO₃ (300 miligramos, 0.92 milimoles), y P(t-Bu)₃ (10 por ciento

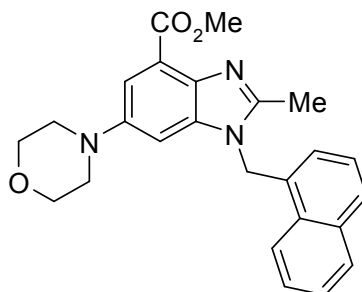
en peso en hexano, 20 miligramos, 0.092 milimoles) en dioxano (20 mililitros), y agua (10 mililitros), se agitó a 100°C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para dar el producto (140 miligramos 72 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN mostró este compuesto en una forma de mezcla tautomérica (tautómero mayor/tautómero menor = 5/3) ¹H RMN del tautómero mayor (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 3.71 (s, 4H), 6.00 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.24-7.72 (m, 6H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 13.24 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 424 [M+1]⁺

Ejemplo 20



Preparación de ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

a) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo



5

Una mezcla del Intermediario de 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenilmetil)-1H-bencimidazol, preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 19 (400 miligramos, 0.92 milimoles), dppf (51 miligramos, 0.092 milimoles), Pd(AcO)₂ (20.6 miligramos, 0.092 milimoles), y trietil-amina (111 miligramos, 1.1 milimoles) en metanol (50 mililitros), se desgasificó con CO(g). Entonces la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas bajo una atmósfera de CO(g). La mezcla de reacción se enfrió, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EA para dar el producto deseado (170 miligramos, 45 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 3.05 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.69 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.90 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 6.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.4 Hz); LC-MS: m/e = 416 [M+1]⁺

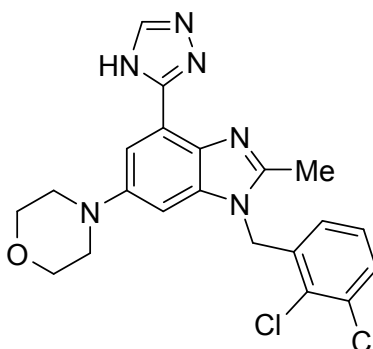
20

b) Ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

25

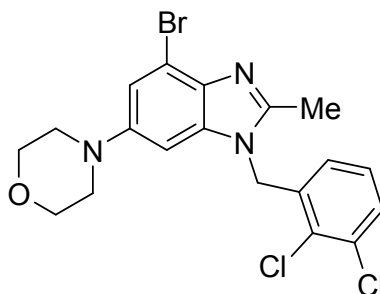
Una mezcla de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (170 miligramos, 0.41 mili-moles), y LiOH (172 miligramos, 4.1 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) y agua (10 mililitros), se agitó a 50°C durante 1 hora. Entonces el pH de la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1N. Entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró, para dar el producto deseado (150 miligramos, 91 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.51 (s, 3H), 3.07 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.70 (t, 4H, J=4.8 Hz), 6.09 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.32-7.46 (m. 3H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.1 Hz); LC-MS: m/e = 402 [M+1]⁺

Ejemplo 21



Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol

a) 4-bromo-1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol



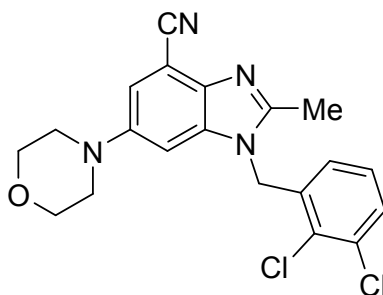
5

Una solución de NaNO_2 (0.37 gramos, 5.4 milimoles) en agua (0.5 mililitros), se agregó a una solución de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-amina (preparada siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 7, 2.0 gramos, 5 milimoles) en HBr (60 mililitros) de 0 a 5°C, y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se agregó por goteo a una solución de NaBr (1.5 gramos, 15 milimoles) en HBr (60 mililitros) a 60°C, y entonces se calentó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en una solución de Na_2CO_3 (200 mililitros). La mezcla se extrajo con dicloro-metano (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para dar el producto (1 gramo, 44 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.39 (s, 3H), 3.06 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.70 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.53 (s, 2H), 6.31 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J=1.2$ Hz, 7.8 Hz); LC-MS: $m/e = 455$ $[\text{M}+1]^+$.

b) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-

25

carbonitrilo



5

10

15

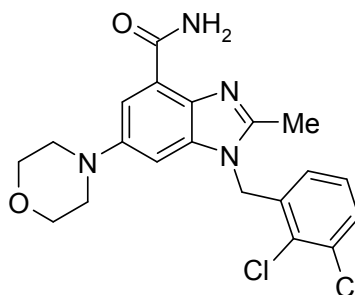
20

25

Una mezcla de 4-bromo-1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol (1 gramo, 2.2 milimoles), Pd(dba)_2 (161 miligramos, 0.22 milimoles), dppf (244 miligramos, 0.44 milimoles), Zn(CN)_2 (1030 miligramos, 8.8 milimoles), agua (1 mililitro), Fe(OAc)_2 (191 miligramos, 1.1 milimoles), y polvo de Zn (429 miligramos, 6.6 milimoles) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros), se agitó a 100°C bajo N_2 durante 20 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para dar el producto (400 miligramos, 45 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.72 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.60 (s, 2H), 6.30 (dd, 1H, $J=1.2, 8.1$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J=1.2, 8.1$ Hz); LC-MS: $m/e = 401$ $[\text{M}+1]^+$.

c) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-

carboxamida



5

10

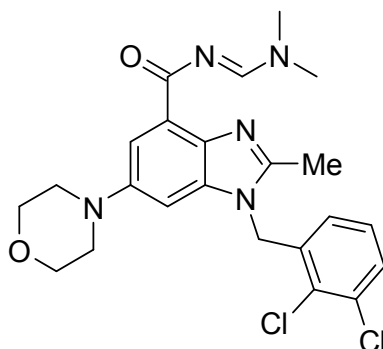
15

20

Una solución de KOH (78 miligramos, 1.4 milimoles) en agua (10 mililitros) se agregó por goteo a la solución de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (280 miligramos, 0.7 milimoles), y H₂O₂ al 30 por ciento (3 mililitros) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, el pH de la mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 5 y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para dar el producto (150 miligramos, 51 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 Mhz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.71 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.60 (s, 2H), 6.31 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.16 (br s, 2H), 7.25 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.1 Hz); LC-MS: m/e = 419 [M+1]⁺

d) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-N-[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25



5

10

15

Una solución de lotes combinados de la 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (220 miligramos, 0.52 milimoles) en DMF-DMA (15 mililitros), se agitó a 130°C durante 2 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió bajo presión reducida, para dar el producto crudo (JS211561-105A1, 220 miligramos, 89 por ciento), como un sólido amarillo. LC-MS: m/e = 474 [M+1]⁺

e) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol

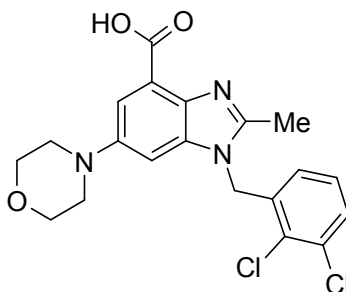
20

25

El monohidrato de hidrazina (2 mililitros) se agregó a una solución de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-N-[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (220 miligramos, 0.46 milimoles) en ácido acético (5 mililitros), y se agitó a 130°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (15 mililitros). La mezcla se extrajo con dicloro-metano (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante

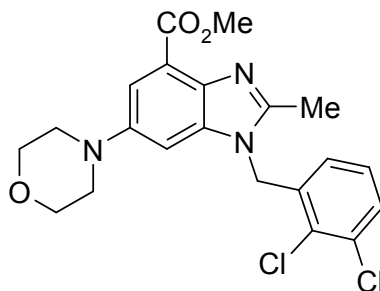
se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con dicloro-
 metano:metanol = 30:1, para dar el producto deseado (110 miligramos, 53
 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.50
 (s, 3H), 3.12 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.75 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.62 (s, 2H), 6.36 (d,
 1H, $J=8.1$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H,
 $J=8.1$ Hz), 8.08 (s, 1H), 13.80 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 443$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 22



Preparación de ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

a) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del 4-bromo-1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol (preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 21, 150 miligramos, 0.33 milimoles), dppf (18

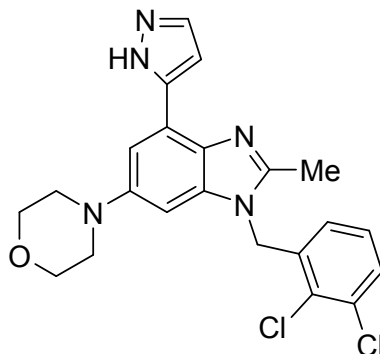
miligramos, 0.033 milimoles), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (14.8 miligramos, 0.066 milimoles), y trietil-amina (37 miligramos, 0.363 milimoles) en metanol (30 mililitros), se desgasificó con $\text{CO}(\text{g})$. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas bajo una atmósfera de $\text{CO}(\text{g})$. La mezcla de reacción se
 5 enfrió, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo: $\text{EtOAc} = 1:1$, para dar el producto deseado (65 miligramos, 45 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.58 ppm (s, 3H), 3.16 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.86 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 4.07 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.24 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.03 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz),
 10 7.67 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); LC-MS: $m/e = 434$ $[\text{M}+1]^+$

b) Ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

15 Una mezcla de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (65 miligramos, 0.15 milimoles), y LiOH (19 miligramos, 0.5 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) y agua (5 mililitros), se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces el pH de la mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso 1N. Entonces la
 20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró, para dar el producto (47 miligramos, 74 por ciento, con aproximadamente 10 por ciento de monoclورو como la impureza) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.53 (s, 3H), 3.12 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.73 (t, 4H, $J =$
 25 4.5 Hz), 5.66 (s, 2H), 6.42 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (s,

1H.), 7.48 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz); LC-MS: m/e = 420 [M+1]⁺

Ejemplo 23



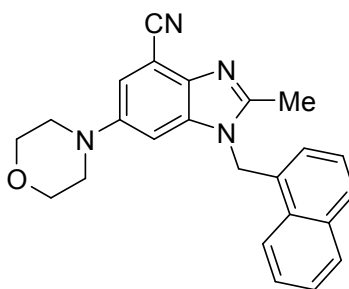
Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-bromo-1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol (preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 21, 250 miligramos, 0.55 milimoles), ácido 1H-pirazol-5-il-borónico (64 miligramos, 0.57 milimoles), Pd(dba)₂ (32 miligramos, 0.055 milimoles), Cs₂CO₃ (358 miligramos, 1.1 milimoles), y P(t-Bu)₃ (al 10 por ciento en peso en hexano, 110 miligramos, 0.055 milimoles) en dioxano (16 mililitros), y agua (8 mililitros), se agitó a 80°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y entonces se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo : EtOAc = 1:1, para dar el producto crudo (122 miligramos). El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación hasta obtener el producto puro (72 miligramos, 30 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN mostró que este compuesto está en una forma de mezcla tautomérica (tautómero mayor/tautómero menor = 5/3) ¹H

RMN del tautómero mayor (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46 (s, 3H), 3.12-3.14 (m, 4H), 3.73-3.76 (m, 4H), 5.57 (s, 2H), 6.36 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 13.17 (s, 1H); LC-MS: m/e = 442 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 24



10

Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo

15

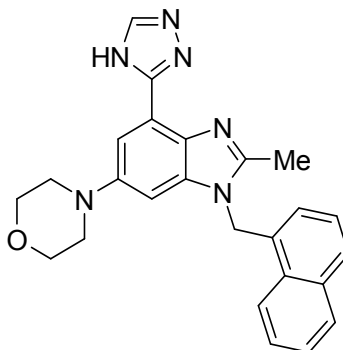
Una mezcla de 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol (preparado siguiendo el mismo procedimiento que para el Ejemplo 19, 300 miligramos, 0.69 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (80 miligramos, 0.069 milimoles), y Zn(CN)₂ (162 miligramos, 1.38 milimoles) en N,N-dimetilformamida (30 mililitros), se agitó a 80°C bajo N₂ durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se filtró. La torta del filtro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo: EtOAc = 1:1, para dar el producto (180 miligramos, 68 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.44 (s, 3H), 3.07 (t, 4H, J=4.5 Hz), 3.68 (t, 4H, J=4.5 Hz), 6.04 (s, 2H), 6.32 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.01 (d, 1H,

25

J=7.2 Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.4 Hz); LC-MS: m/e = 383 [M+1]⁺.

Ejemplo 25

5

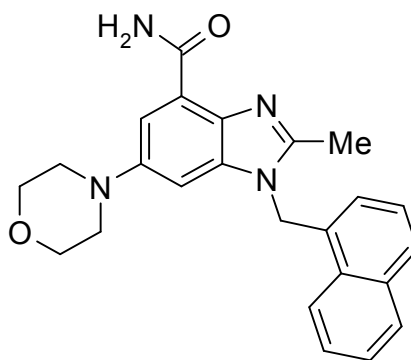


10

Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol

a) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15



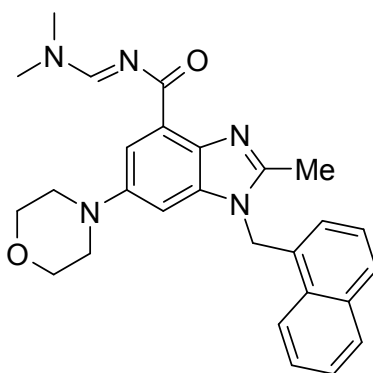
20

Una solución de KOH (45 miligramos, 0.8 milimoles) en agua (10 mililitros) se agregó por goteo a una solución de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (preparado utilizando el mismo procedimiento que el del Ejemplo 24, 150 miligramos, 0.4 milimoles), y H₂O₂ al 30 por ciento (3 mililitros) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 35°C durante 1 hora. Cuando

25

la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, se le agregó agua (50 mililitros), y entonces se filtró. La torta del filtro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo:EtOAc = 1:2, para dar el producto (115 miligramos, 72 por ciento),
 5 como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.47 (s, 3H), 3.05 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.69 (t, 4H, J=4.8 Hz), 6.05 (s, 2H), 6.34 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.25 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.34 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.01 (d, 1H, J=7.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.24 (d, 1H, J=3.0 Hz); LC-MS: m/e =
 10 401 $[\text{M}+1]^+$

b) N-[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



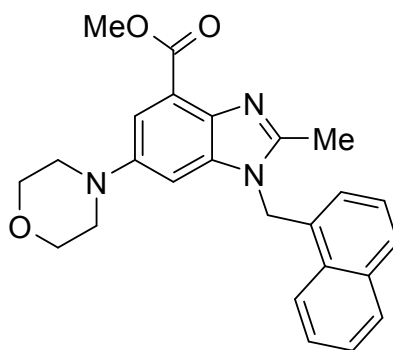
20 Una solución de lotes combinados de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (150 mili-gramos, 0.38 milimoles) en DMF-DMA (10 mililitros), se agitó a 130°C durante 2 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de
 25 partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió bajo presión reducida, para dar el producto crudo (130

miligramos, 76 por ciento), como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.39 (s, 3H), 3.02 (t, 4H, $J=4.5$ Hz), 3.13 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.69 (t, 4H, $J=4.5$ Hz), 5.99 (s, 2H), 6.30 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.54 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 456$ $[\text{M}+1]^+$

c) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol

Se agregó hidrato de hidrazina (3 mililitros) a una solución de N-[(1E)-(dimetil-amino)-metiliden]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (130 miligramos, 0.29 milimoles) en ácido acético (10 mililitros), y se agitó a 130°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en una solución saturada de Na_2CO_3 (20 mililitros). Se llevó a cabo una filtración, y la torta del filtro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para dar el producto (88 miligramos, 72 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.50 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 3.71 (s, 4H), 6.06 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.34 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.54 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.09 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 13.85 (s, 1H); LC-MS: $m/e = 425$ $[\text{M}+1]^+$

Ejemplo 26

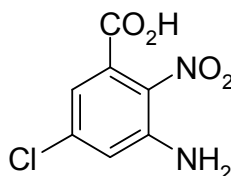


5

Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

a) ácido 3-amino-5-cloro-2-nitro-benzoico

10

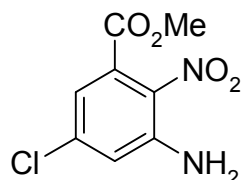


15

Bajo nitrógeno, a una solución de t-BuOK (156.8 gramos), y Cu(OAc)₂ (3.6 gramos) en N,N-dimetil-formamida (1.2 litros), se le agregó una solución de ácido 5-cloro-2-nitro-benzoico (40.0 gramos), y MeONH₂·HCl (33.2 gramos) en N,N-dimetil-formamida (300 mililitros) a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se apagó mediante la adición de H₂O (2.5 litros), y se acidificó con una solución de HCl al 10 por ciento hasta un pH = 1. La mezcla se extrajo con EA (2 litros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo (43.2 gramos, rendimiento del 100 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6.88 (s, 1H, J= 2.4Hz), 6.91 (d, 1H, J= 2.4Hz), 8.08 (br s, 2H); LC-MS: m/e = 217 [M+1]⁺.

25

b) 3-amino-5-cloro-2-nitro-benzoato de metilo

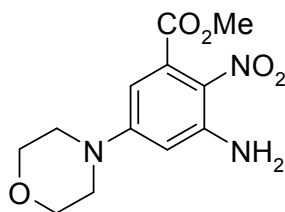


5

Una mezcla del ácido 3-amino-5-cloro-2-nitro-benzoico (43.2 gramos), y HATU (hexafluorofosfato de (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil-uronio, Metanamino, comercialmente disponible) (76 gramos) en metanol (81 mililitros), Et₃N (83 mililitros), y tetrahidrofurano (300 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida, el solvente se removió al vacío, y el residuo entonces se diluyó con EtOAc (2 litros). Se lavó entonces con salmuera (1 litro, 3 veces), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc:éter de petróleo = 1:8, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (29.5 gramos, rendimiento 64 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 3.90 (s, 3H, s), 5.85 (br s, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 2.4 Hz); LC-MS: m/e = 231 [M+1]⁺.

20

c) 3-amino-5-(4-morfolinil)-2-nitro-benzoato de metilo



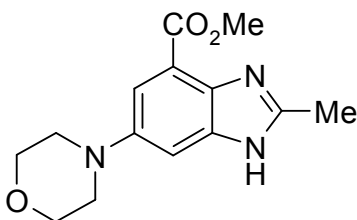
5

Una mezcla de lotes combinados de 3-amino-5-cloro-2-nitro-benzoato de metilo (39 gramos), morfolina (29.5 gramos), y K_2CO_3 (47 gramos), se agitó en N,N-dimetil-formamida (200 mililitros) a $110^\circ C$ durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en
 10 agua (1 litro). Se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (22 gramos, rendimiento del 46 por ciento).

15 ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.31 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.89 (s, 3H), 6.03 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.34 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); LC-MS: $m/e = 282 [M+1]^+$.

d) 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

20



25

A una solución del 3-amino-5-(4-morfolinil)-2-nitro-benzoato de metilo (22 gramos) en agitación a reflujo en HOAc (400 mililitros), se le
 agregó polvo de hierro en porciones (13 gramos). Después de la adición, la

mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se neutralizó con una solución acuosa de Na_2CO_3 (1 litro). Se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron entonces al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol : dicloro-metano = 1:30, para proporcionar el producto deseado como un sólido (16.6 gramos, rendimiento del 77 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 2.67 (s, 3H), 3.17 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.90 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.98 (s, 3H), 7.44 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.54 (d, 1H, J= 1.8 Hz); LC-MS: m/e = 276 $[\text{M}+1]^+$.

e) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

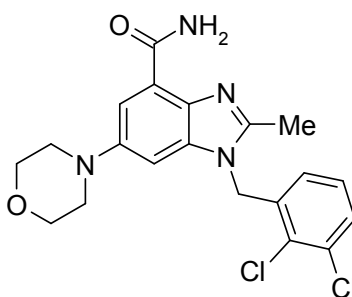
Una mezcla del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo (4.125 gramos), 1-(bromo-metil)-naftaleno (5 gramos), y K_2CO_3 (6.2 gramos), se agitó a 80°C durante 3 horas. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se vertió en agua (500 mililitros). Se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mililitros, 3 veces), y entonces se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con metanol: DCM = 1:100, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (4.6 gramos, 74 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 2.42 (s, 3H), 3.04 (t, 4H, J=

4.8 Hz), 3.68 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.90 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.28 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J= 2.4), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J= 7.5 Hz); LC-MS: m/e = 416 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 27

10



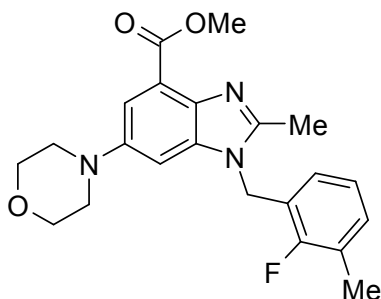
Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

15

El compuesto del título se preparó a partir de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carbonitrilo utilizando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21, paso c. ¹H RMN (300 Mhz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.71 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.60 (s, 2H), 6.31 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.16 (br s, 2H), 7.25 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.1 Hz); LC-MS: m/e = 419 [M+1]⁺

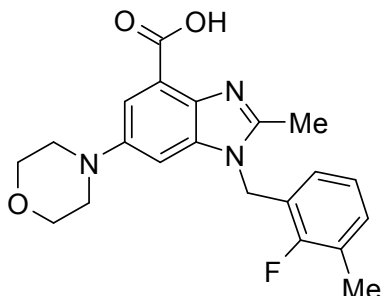
20

25

Ejemplo 28

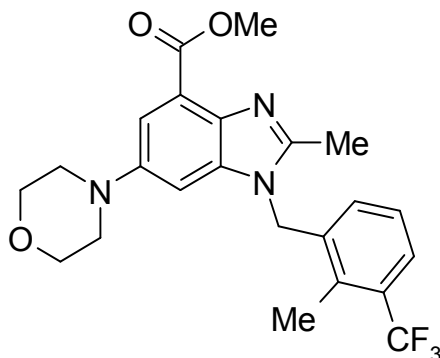
Preparación de 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (500 miligramos, 1.82 milimoles), K_2CO_3 (502 miligramos, 3.64 milimoles), y 1-(bromo-metil)-2-fluoro-3-metil-benceno (389 miligramos, 1.91 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (25 mililitros), se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : metanol = 100:1, para dar el producto deseado (350 miligramos, 48 por ciento) como un sólido rojo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.24 (d, 3H, J = 1.8 Hz), 2.47 (s, 3H), 3.09 (t, 4H, J =4.8 Hz), 3.75 (t, 4H, J =4.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.62 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.00 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 2.4 Hz); LC-MS: m/e = 398 $[M+1]^+$

Ejemplo 29

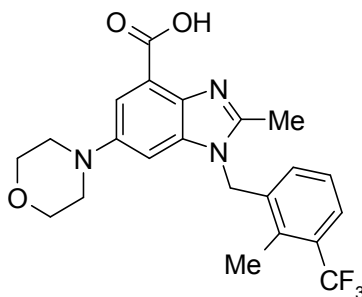
Preparación del ácido 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una mezcla de 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 28 (240 miligramos, 0.6 milimoles), y LiOH 2N (1.8mL, 3.6 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), se agitó a 45°C durante 16 horas. La solución se filtró; la torta del filtro se disolvió entonces en agua (20 mililitros), y se agregó a ácido fórmico para ajustar el pH de la solución a 3 - 4. Entonces se llevó a cabo una filtración para proporcionar el producto (160 miligramos, 70 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.24 (d, 3H, J = 1.8 Hz), 2.50 (s, 3H), 3.12 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.75 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.57 (s, 2H), 6.74 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz); LC-MS: m/e = 384 [M+1]⁺

Ejemplo 30

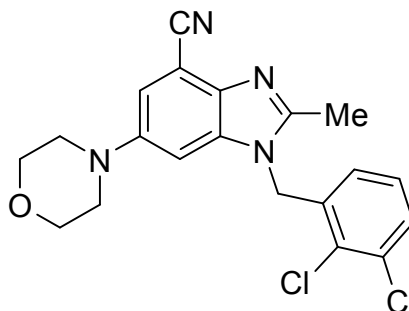
Preparación de 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una solución de 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (500 miligramos, 1.8 milimoles), 1-(bromo-metil)-2-metil-3-(trifluoro-metil)-benceno (483 miligramos, 1.9 milimoles), y K_2CO_3 (497 miligramos, 3.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mililitros), y se extrajo con EtOAc (30 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con dicloro-metano: metanol = 50:1, para dar el producto crudo (230 miligramos, rendimiento del 29 por ciento), como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 2.39 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.08 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.72 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.89 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.27 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=2.4$ Hz) 7.60 (d, 1H, $J=7.5$ Hz); LC-MS: m/e = 448 $[M+1]^+$.

Ejemplo 31

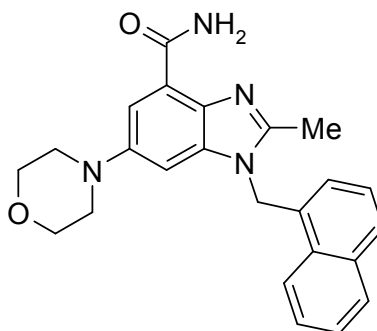
Preparación de ácido 2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una solución acuosa de LiOH 2N (1.2 mililitros), se agregó a una solución de 2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30 (180 miligramos, 0.4 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), y se agitó a 50°C durante 1 hora. Cuando la cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se removió el tetrahidrofurano bajo presión reducida. El pH de la mezcla se acidificó a un pH de 3. La suspensión se filtró, y el filtrado se recolectó y se lavó con agua (10 mililitros), para dar el producto como un sólido blanco (152 miligramos, rendimiento del 88 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.46 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.73 (t, 4H, J=4.8 Hz), 5.63 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.44 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J=7.8 Hz); LC-MS: m/e = 434 [M+1]⁺.

Ejemplo 32

Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo

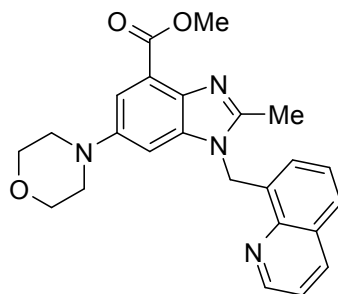
El compuesto del título se preparó a partir del 4-bromo-1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol utilizando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 21, paso b. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.43 (s, 3H), 3.11 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.72 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 5.60 (s, 2H), 6.30 (dd, 1H, $J=1.2, 8.1$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J=1.2, 8.1$ Hz); LC-MS: $m/e = 401$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 33

Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución del ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 20 (100 miligramos) en dicloro-metano (20 mililitros), se le agregó una gota de N,N-dimetil-formamida. La solución entonces se enfrió a 0°C, y entonces se le agregó cloruro de oxalilo (64 miligramos). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se removió al vacío, para proporcionar un sólido blanco que se utilizó directamente en el siguiente paso. El sólido disuelto en dicloro-metano seco (20 mililitros) se burbujeó en NH₃ a 0°C durante 5 minutos. La mezcla se concentró entonces al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (79 miligramos, 79 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.47 (s, 3H), 3.05 (t, 4H, J= 4.5Hz), 3.69 (t, 4H, J= 4.5Hz), 6.05 (s, 2H), 6.35 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.86 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 9.22 (s, 1H); LC-MS: m/e = 401 [M+1]⁺.

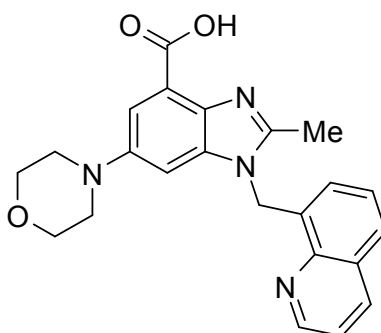
Ejemplo 34



Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(8-quinolinil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (500 miligramos, 1.82 milimoles), K₂CO₃ (502 miligramos, 3.64 milimoles), y 5-(bromo-metil)-quinolina (424 miligramos, 1.91 milimoles) en N,N-dimetilformamida (25 mililitros), se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : metanol = 100:1, para dar el producto crudo (350 miligramos, 46 por ciento), que finalmente se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el producto (180 miligramos, 24 por ciento) como un sólido rojo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.52 (s, 3H), 3.03 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.70 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.88 (s, 3H), 6.08 (s, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.5 Hz) □ 7.66 (dd, 1H, J=4.2, 8.4 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.44 (dd, 1H, J=1.8, 8.4 Hz), 9.05 (dd, 1H, J=1.8, 4.2 Hz); LC-MS: m/e = 417 [M+1]⁺

Ejemplo 35



Preparación de ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(8-quinolinil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

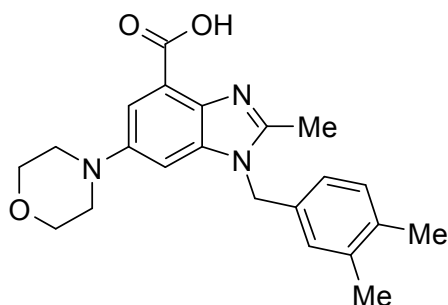
Una mezcla de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(8-quinolinil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el

5 Ejemplo 34 (300 miligramos, 0.72 milimoles), y LiOH 2N (2.2 mililitros, 4.3 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a 45°C durante 16 horas. Se filtró, y la torta del filtro se disolvió en agua (20 mililitros), y entonces se agregó a ácido fórmico para ajustar el pH de la solución a 3 - 4.

10 Entonces se llevó a cabo una filtración para dar el producto (200 miligramos, 69 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.61 (s, 3H), 3.06 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.71 (t, 4H, J=4.8 Hz), 6.13 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.51 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.66 (dd, 1H, J=4.2, 8.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.45 (dd, 1H, J=1.8, 8.4 Hz), 9.05 (dd, 1H,

15 J=1.8, 4.2 Hz); LC-MS: m/e = 403 [M+1]⁺

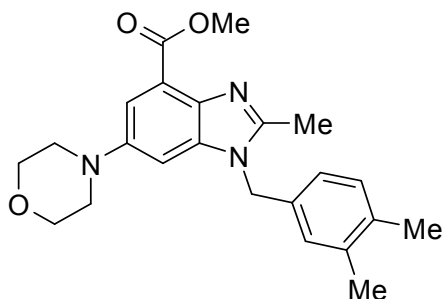
Ejemplo 36



Preparación de ácido 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

25 a) 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-

carboxilato de metilo



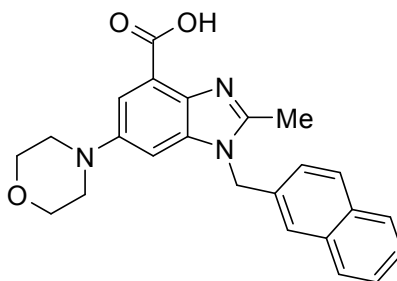
A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.22 gramos, 0.799 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron 4-(cloro-metil)-1,2-dimetil-benceno (0.185 gramos, 1.199 milimoles), y carbonato de potasio (0.331 gramos, 2.397 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (30 mililitros). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mililitros), y se concentraron. El material crudo se sometió a purificación en fase normal (del 0 al 40 por ciento de EtOAc/Hexano), y entonces (del 0 al 1 por ciento de MeOH/DCM), para dar el producto (0.24 gramos, 76 por ciento). MS(ES+) m/e 394.0 [M+H]⁺.

b) Ácido 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una mezcla del 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (0.24 gramos, 0.61 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (5.99

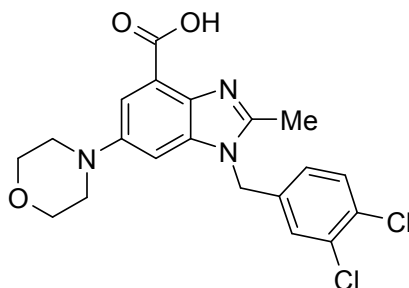
mililitros, 11.99 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El solvente orgánico se removi6 al vació. El precipitado se recolect6 mediante filtraci6n. Se le agreg6 agua (20 mililitros). La mezcla se acidific6 con HCl 1N. El s6lido resultante se
 5 filtr6 y se lav6 con agua, y se sec6 para dar el producto (0.16 gramos, 66 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.18 (s, 6H), 2.58 - 2.75 (s, 3H), 3.06 - 3.22 (m, 4H), 3.71 - 3.82 (m, 4H), 5.55 (s, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, *J*=7.83 Hz), 7.52 (m, 2H). MS(ES⁺) *m/e* 380.2[M+H]⁺.

Ejemplo 37



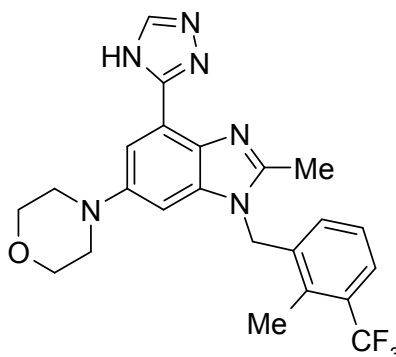
Preparaci6n de 6cido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(2-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se prepar6 siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 36, reemplazando el 4-(cloro-metil)-1,2-dimetil-benceno con 2-(bromo-metil)-naftaleno en el primer paso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.73 (br. s., 3H), 3.11 - 3.21 (m, 4H), 3.70 - 3.78 (m, 4H), 5.82 (br. s., 2H), 7.40 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.82 - 7.97
 25 (m, 3H). MS(ES⁺) *m/e* 401.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

Preparación de ácido 1-[(3,4-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

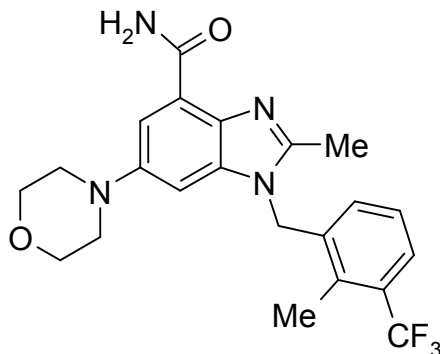
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el del Ejemplo 36, reemplazando el 4-(cloro-metil)-1,2-dimetil-benceno con 4-(bromo-metil)-1,2-dicloro-benceno en el primer paso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55 (s, 3H), 3.00 - 3.18 (m, 4H), 3.61 - 3.83 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 7.02 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.50 (d, J=2.02 Hz, 1H), 7.60 (d, 1H). MS(ES+) m/e 420.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

Preparación de 2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-benzimidazol

a) 2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxamida



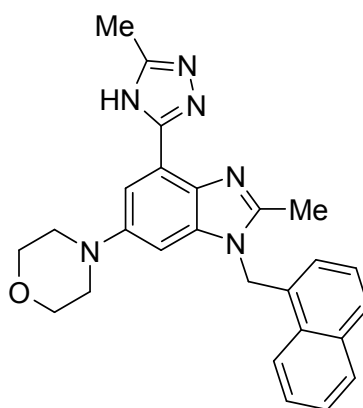
A la mezcla del ácido 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 31 (0.6 gramos, 1.384 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (0.485 mililitros, 5.54 milimoles), y esto fue seguido por la adición de diez gotas de N,N-dimetil-formamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se concentró, para dar el cloruro de ácido. Una mezcla del cloruro del ácido crudo en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros) se burbujeó con gas de NH₃. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregaron salmuera (20 mililitros) y EtOAc(60 mililitros), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mililitros). La fase orgánica se combinó y se concentró (0.59 gramos, 99 por ciento). El producto crudo se utilizó en el siguiente paso. MS(ES+) m/e 433.1 [M+H]⁺

b) 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol

Una mezcla de la 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-

(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (0.52 gramos, 1.202 milimoles) en dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (30 mililitros, 224 milimoles), se agitó a 105°C durante 2 horas, y la reacción se terminó. La reacción se concentró bajo presión reducida. Al material crudo se le agregaron ácido acético (30 mililitros) y monohidrato de hidrazina (0.264 mililitros, 8.42 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora, y se concentró. El producto crudo se purificó utilizando gel de sílice (de aproximadamente el 0 al 2 por ciento de MeOH/DCM), para dar el producto (0.245 gramos, 42 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.10 - 3.15 (m, 4H), 3.67 - 3.79 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.37 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=1.77 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=7.58 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.83 (s, 1H). MS(ES+) *m/e* 457.1[M+H]⁺.

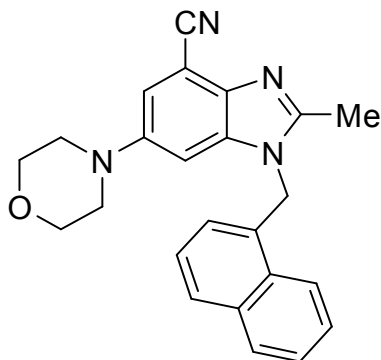
Ejemplo 40



Preparación de 2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol

a) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-

carbonitrilo



5

10

15

20

A la mezcla de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en el Ejemplo 33 (0.4 gramos, 0.999 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (50 mililitros), se le agregó POCl₃ (0.931 mililitros, 9.99 milimoles), y esto fue seguido por la adición de diez gotas de N,N-dimetil-formamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se apagó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (100 mililitros). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se purificó sobre sílice (del 20 al 50 por ciento de EtOAc/Hexano), para dar el producto (0.246 gramos, 64 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.45 (s, 3H), 2.96 - 3.15 (m, 4H), 3.62 - 3.72 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 6.32 (d, *J*=7.07 Hz, 1H), 7.29 - 7.44 (m, 3H), 7.57 - 7.74 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=7.83 Hz, 1H) 8.22 (d, 1H). MS(ES+) *m/z* 383.2 [M+H]⁺.

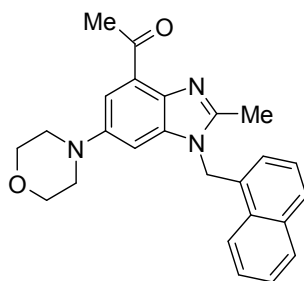
25

b) 2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-

metil)-1H-bencimidazol

A la suspensión de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo (120 miligramos, 0.314 mili-moles) en butanol normal (15 mililitros), se le agregaron hidrazida acética (232 miligramos, 3.14 milimoles) y carbonato de potasio (434 miligramos, 3.14 milimoles). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 días. Se agregaron dicloro-metano (50 mililitros) y agua (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mililitros, 3 veces), se secó (MgSO₄), y el solvente se removió. El producto crudo se purificó mediante purificación en fase inversa, para proporcionar el producto deseado (36 miligramos, 25 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.71 (br. s., 3H), 1.78 (br. s., 3H), 2.21 - 2.37 (m, 4H), 2.90 - 3.08 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.74 (d, *J*=7.33 Hz, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 6.51 (t, *J*=7.71 Hz, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 3H), 7.04 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.43 (d, 1H). MS(ES+) *m/e* 439.1[M+H]⁺.

Ejemplo 41

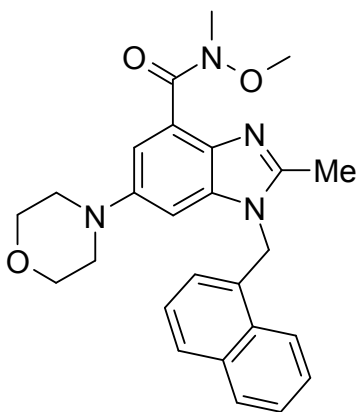


Preparación de 1-[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-etanona

a) *N*,2-dimetil-*N*-(metiloxi)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-

bencimidazol-4-carboxamida

5



10

15

20

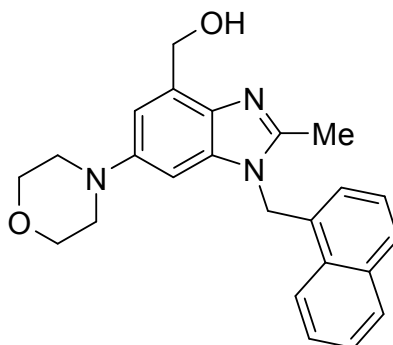
25

A la suspensión del ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-
metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el
Ejemplo 20 (200 miligramos, 0.498 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (30
mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (0.218 mililitros, 2.491 milimoles), y
esto fue seguido por diez gotas de N,N-dimetil-formamida. La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de
reacción se concentró bajo presión reducida, para dar el cloruro de ácido. A
la mezcla del cloruro de ácido en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), se le
agregaron clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (97 miligramos, 0.996
milimoles), y trietil-amina (0.694 mililitros, 4.98 milimoles). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua
(50 mililitros), y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (50 mililitros, 2
veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mililitros), se
secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se
purificó sobre una columna de purificación de sílice (del 0 al 4 por ciento de
MeOH/DCM), para dar el producto (100 miligramos, 43 por ciento). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.39 (s, 3H), 2.92 - 3.10 (m, 4H), 3.26 (br. s., 3H), 3.56 - 3.75 (m, 7H), 5.99 (s, 2H), 6.35 (d, $J=6.57$ Hz, 1H) 6.86 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 1H), 7.54 - 7.73 (m, 2H), 7.86 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.07$ Hz, 1H), 8.25 (d, 1H). MS(ES+) m/e 445.2[M+H]⁺.

b) 1-[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1*H*-bencimidazol-4-il]-etanona

A una solución de *N*,2-dimetil-*N*-(metiloxi)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida (82 miligramos, 0.184 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó una solución de cloruro de metil-magnesio 3.0M (0.123 mililitros, 0.369 milimoles) en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, y entonces se apagó muy cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mililitros), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre (MgSO₄), y se filtraron. La solución se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílice (del 40 al 60 por ciento de EtOAc/Hexano), para dar el producto (46 miligramos, 59 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.47 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.02 - 3.10 (m, 4H), 3.59 - 3.73 (m, 4H), 6.06 (s, 2H), 6.33 (d, $J=6.82$ Hz, 1H), 7.21 - 7.42 (m, 3H), 7.52 - 7.76 (m, 2H), 7.86 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 8.25 (d, 1H). MS(ES+) m/e 399.9[M+H]⁺.

Ejemplo 42

Preparación de [2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol

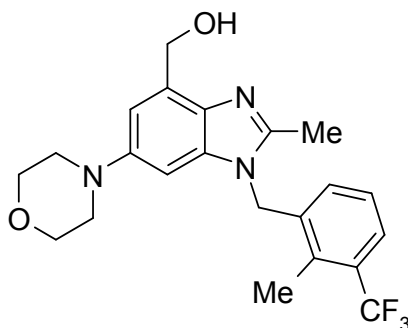
A la mezcla del ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 20 (70 miligramos, 0.174 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó LiAlH_4 (19.85 miligramos, 0.523 milimoles) a 0°C , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se agregó LiAlH_4 (19.85 miligramos, 0.523 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y se apagó con agua (0.04 mililitros), NaOH (15 por ciento, 0.04 mililitros), y luego agua (0.12 mililitros). Después de que la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregó MgSO_4 anhidro, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. La evaporación del solvente dio el producto crudo. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílice (del 0 al 4 por ciento de MeOH/DCM), para dar el sólido (12 miligramos, 17 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.38 (s, 3H), 2.91 - 3.05 (m, 4H), 3.64 - 3.74 (m, 4H), 4.89 (d, $J=5.56$ Hz, 2H),

5.12 (t, $J=5.81$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.33 (d, $J=6.82$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.71$ Hz, 1H), 7.54 - 7.74 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 8.25 (d, 1H). MS(ES+) m/z 388.0 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 43

10



Preparación de [2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol

15

Una solución de 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30 (0.37 gramos, 0.827 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se enfrió a 0°C. Se agregó LiAlH_4 (0.038 gramos, 1 milimol) en tetrahidrofurano (3 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua (0.04 mililitros), NaOH (15 por ciento, 0.04 mililitros), y luego agua (0.12 mililitros). Se agregó MgSO_4 anhidro, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. La evaporación del solvente dio el producto crudo. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílice (del 1 al 4 por ciento de MeOH/DCM), para dar el sólido (0.32 gramos, 88 por ciento). ^1H RMN

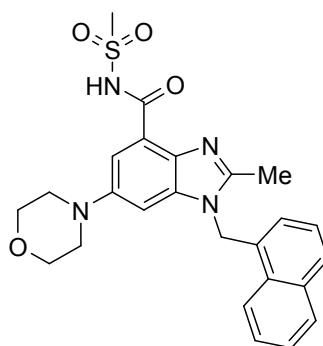
25

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.99 - 3.07 (m, 4H), 3.67 - 3.76 (m, 4H), 4.87 (d, $J=5.81$ Hz, 2H), 5.11 (t, $J=5.68$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.30 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.60 (d, 1H). MS(ES+) m/z 420.1 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 44

10



Preparación de 2-metil-N-(metil-sulfonil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

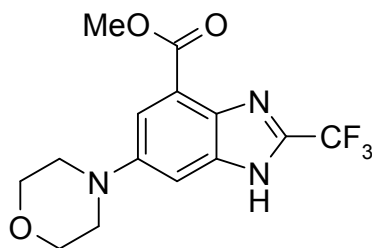
15

A la mezcla del ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 20 (100 miligramos, 0.249 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) en un frasco de 20 mililitros, se le agregaron EDC (57.3 miligramos, 0.299 milimoles), metan-sulfonamida (47.4 miligramos, 0.498 milimoles), y DMAP (21.30 miligramos, 0.174 milimoles). La mezcla se agitó a 60°C, y se monitoreó mediante LC/MS. Después de agitar durante 5 días, la dimetil-formamida se removió al vacío, y el residuo restante se disolvió en 2 mililitros de sulfóxido de dimetilo, y se purificó mediante cromatografía en fase inversa con 2 inyecciones, eluyendo con un gradiente del 27 por ciento al 57 por ciento de AcCN/H₂O durante 12 minutos. Las fracciones que contenían el

25

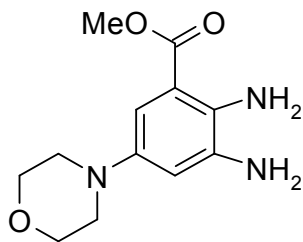
compuesto deseado, como se determinó mediante LC/MS, se combinaron y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto deseado (47 miligramos, 0.097 milimoles, 39.0 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52 (s, 3H), 3.12 (t, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 6.15 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51-7.75 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.25 (2, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.8 (br. s, 1H); LC-MS: m/e = 480 [M+1]⁺

Ejemplo 45



Preparación de 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

a) 2,3-diamino-5-(4-morfolinil)-benzoato de metilo

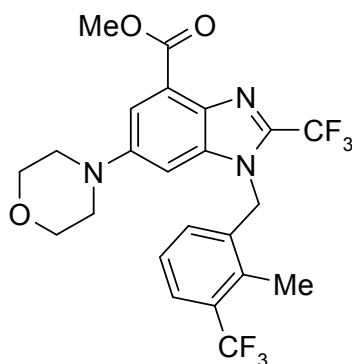


Una mezcla del 3-amino-5-morfolino-2-nitro-benzoato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso c (19.2 gramos, 68.3 milimoles), y Pd/C (1.9 gramos) en metanol (500 mililitros), en una autoclave bajo una atmósfera de H₂ (4 atmósferas), se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. Cuando el análisis de cromatografía de capa delgada (TLC) indicó el consumo completo del material de partida, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado como un sólido color café (13.9 gramos, 80.1 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6.62 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 5.84 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 2.85 (t, 4H, 4.8 Hz). LC-MS: *m/e* = 252.1 [M+1]⁺.

b) 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2,3-diamino-5-(4-morfolinil)-benzoato de metilo (4.0 gramos) en CF₃COOH (20 mililitros) se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Cuando el análisis de cromatografía de capa delgada (TLC) indicó el consumo del material de partida, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso, y se extrajo con EtOAc (250 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mililitros, 2 veces), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el solvente se removió mediante el evaporador giratorio. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de petróleo = 1:4, para proporcionar el producto deseado como un sólido pálido. (4.3 gramos, 82.7 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz), 3.17 (s, 4H). LC-MS: *m/e* = 330.1 [M+1]⁺.

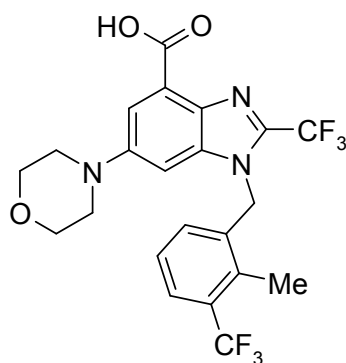
Ejemplo 46

Preparación de 1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una suspensión de 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 45 (1.5 gramos, 4.56 milimoles), y carbonato de potasio (1.889 gramos, 13.67 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 1-(Bromo-metil)-2-metil-3-(trifluoro-metil)-benceno (1.729 gramos, 6.83 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La mezcla entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en hielo/agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y luego con hexanos (se convirtió en una goma en el papel filtro - se perdió algo de material). El material crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice (ISCO, eluyendo con el 0 al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano), para dar el producto deseado (580 miligramos, 1.099 milimoles, 24.12 por ciento de rendimiento) (se descartaron varias fracciones de mezcla obtenidas). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.65 (d, *J*=2.53 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=7.83

Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.78 (m, 4H), 3.12 - 3.22 (m, 4H), 2.53 (s, 3H). MS(ES+) m/e 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

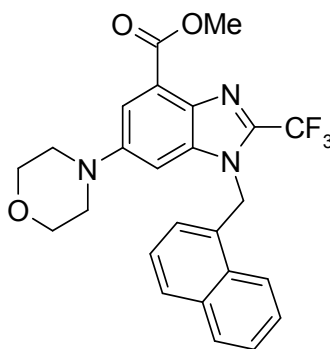


Preparación del ácido 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

Una mezcla del 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 46 (510 miligramos, 1.017 milimoles), e hidróxido de litio 2M (6 mililitros, 12.00 milimoles) en tetrahidrofurano (12 mililitros), se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El solvente orgánico se removió bajo presión reducida, y el material acuoso se diluyó con agua y se acidificó mediante la adición de HCl 1N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con éter y se convirtió en un residuo de goma. El residuo se lavó con metanol hasta que todo el material se transfirió al matraz de recolección. Los materiales orgánicos se evaporaron, y se formó un sólido blanco después de reposar. El precipitado se recolectó mediante filtración, se

lavó con agua, y se secó, para dar el producto deseado (438 miligramos, 0.881 milimoles, 87 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.68 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.63 - 3.82 (m, 4H), 3.05 - 3.21 (m, 4H), 2.52 (br. s., 3H). MS(ES+) m/e 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48

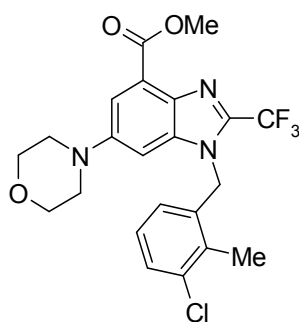


Preparación de 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla del 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo preparado como se describe en el Ejemplo 45 (1.5 gramos, 4.56 milimoles), y carbonato de potasio (1.889 gramos, 13.67 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de 1-(bromo-metil)-naftaleno (1.511 gramos, 6.83 milimoles), la mezcla se calentó a 80°C , y se agitó durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, y se secó al aire (2.4

gramos totales). El material crudo se purificó sobre gel de sílice (ISCO, del 0 al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano), para dar el 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (1.48 gramos, 3.15 milimoles, 69.2 por ciento de rendimiento). Una porción de este material (138 miligramos) se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 25 al 95 por ciento de AcCN en agua, más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el producto deseado (93.4 miligramos, 0.195 milimoles, 4.28 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.34 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=7.33 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 3H), 7.39 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 6.22 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64 - 3.73 (m, 4H), 3.06 - 3.19 (m, 4H). MS(ES⁺) *m/e* 470 [M+H]⁺.

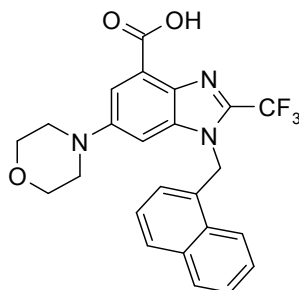
Ejemplo 49



Preparación de 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla del 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 45 (1.5 gramos, 4.56 milimoles), y carbonato de potasio (1.889 gramos, 13.67

milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de 1-(bromo-metil)-3-cloro-2-metil-benceno (1.500 gramos, 6.83 milimoles), la mezcla se calentó a 80°C, y se agitó durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, y se secó al aire (2.4 gramos en total). La purificación sobre una columna de gel de sílice (del 10 al 50 por ciento de EtOAc en hexano) fracasó para producir un material puro. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar el 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (2.03 gramos, 4.34 milimoles, 95 por ciento de rendimiento) (sólo 87 por ciento puro). Una porción de este material (165 miligramos) se purificó mediante RP-HPLC (del 25 al 95 por ciento de AcCN en agua, más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el producto puro deseado (92.3 miligramos, 0.193 milimoles, 4.24 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.64 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 2H), 7.04 (t, *J*=7.96 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.66 - 3.80 (m, 4H), 3.06 - 3.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). MS(ES+) *m/e* 468 [M+H]⁺

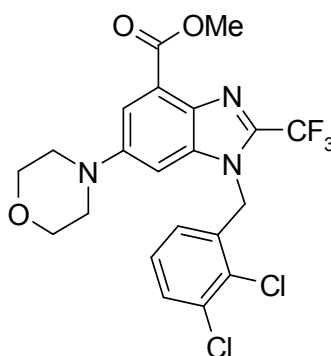
Ejemplo 50

Preparación de ácido 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

Una suspensión del 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 48 (1.28 gramos, 2.73 milimoles) en metanol (18 mililitros), e hidróxido de sodio 1M (15 mililitros, 15.00 milimoles), se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego a 50°C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se acidificó (pH de 4) mediante la adición de HCl 1N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el producto deseado (1.13 gramos, 2.233 milimoles, 82 por ciento de rendimiento). Una porción de este material (132 miligramos) se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 15 al 95 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el volumen se redujo hasta aproximadamente 1/3 del original. El precipitado formado se recolectó, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío (50°C, durante la noche), para dar el producto deseado (88.4 miligramos, 0.194 milimoles, 7.12 por

ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.11 (br. s., 1H), 8.26 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.57 - 7.73 (m, 3H), 7.35 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 6.24 (d, $J=7.07$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.64 - 3.72 (m, 4H), 3.06 - 3.18 (m, 4H).
 5 MS(ES+) m/e 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51

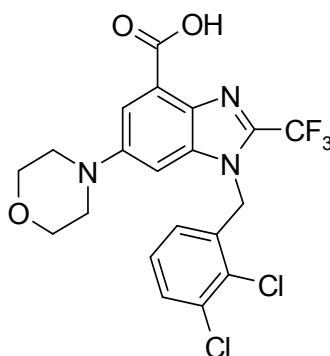


Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Una mezcla del 5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-
 20 carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 45 (1.5 gramos, 4.56 milimoles), y carbonato de potasio (1.889 gramos, 13.67 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno (1.639 gramos, 6.83 milimoles), la mezcla
 25 se calentó a 80°C, y se agitó durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla

resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, y se secó al aire para dar el producto crudo (2.2 gramos, 4.51 milimoles, 99 por ciento de rendimiento) (91 por ciento puro). Una porción de este material (230 miligramos) se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 25 al 95 por ciento de AcCN en agua, más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el producto deseado (137.4 miligramos, 0.276 milimoles, 6.05 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.65 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.08$, 1.26 Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=7.83$, 1.26 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.68 - 3.81 (m, 4H), 3.13 - 3.24 (m, 4H). MS(ES+) m/e 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

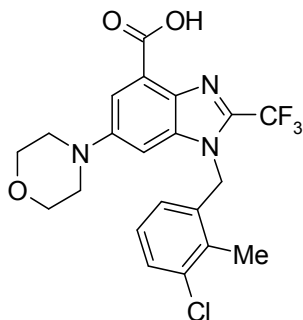
Ejemplo 52



Preparación del ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una mezcla del 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-

metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo preparado como se describe en el Ejemplo 51 (1.95 gramos, 3.99 milimoles), e hidróxido de litio 2M (0.096 gramos, 3.99 milimoles) en tetrahidrofurano (THF), se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el solvente orgánico se removió bajo presión reducida, y el residuo acuoso se acidificó (pH de 4) mediante la adición de HCl 1N. Se formó una goma precipitada. Después de reposar a temperatura ambiente durante la noche, se convirtió en un sólido. El precipitado se recolectó, se lavó con agua, y se secó, para dar el producto crudo deseado (1.83 gramos, 3.86 milimoles, 97 por ciento de rendimiento) como un sólido gris. Una porción de este material (148 miligramos) se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 15 al 95 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, y el volumen se redujo hasta aproximadamente 1/3 del original. El precipitado formado se recolectó, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío, para dar el producto deseado (88.3 miligramos, 0.182 milimoles, 4.57 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.08$, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=7.83$, 1.26 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 4H), 3.12 - 3.25 (m, 4H). MS(ES+) m/e 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

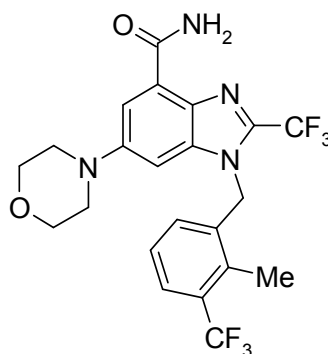
Ejemplo 53

Preparación del ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una suspensión del 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 49 (1.09 gramos, 2.330 milimoles) en metanol (12 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros) se trató con hidróxido de sodio acuoso 1M (12 mililitros, 12.00 milimoles), y se agitó a 70°C durante 1.5 horas (la mezcla se hizo homogénea). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el volumen se redujo hasta la mitad, y el residuo se acidificó (pH de 4) mediante la adición de HCl 1N. El precipitado se recolectó, se lavó con agua, y se secó, para dar el producto crudo deseado (918.6 miligramos, 2.024 milimoles, 87 por ciento de rendimiento) como un sólido amarillo. Una porción del mismo (140 miligramos) se suspendió en 3.5 mililitros de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Después de sonicar y calentar, el sólido entró en solución pero se salió. El precipitado se recolectó y se lavó con sulfóxido de dimetilo, pero todavía mostró impurezas de acuerdo con la LC/MS. Se disolvió otra alícuota (132 miligramos) con calentamiento en 5

mililitros de sulfóxido de dimetilo, y se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 15 al 95 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). El producto deseado se aisló mediante la evaporación del solvente orgánico; el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con
 5 agua, y se secó en un horno al vacío, para proporcionar el producto puro deseado (89 miligramos, 0.192 milimoles, 8.25 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.09 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 5.98
 10 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.66 - 3.83 (m, 4H), 3.08 - 3.24 (m, 4H), 2.47 (s, 3H). MS(ES+) m/e 453.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54

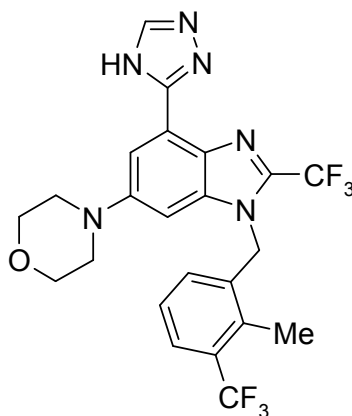


Preparación de 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se agregó cloruro de oxalilo (0.251 mililitros, 2.87 milimoles) a una suspensión del ácido 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 47 (350 miligramos, 0.718 milimoles) en dicloro-metano (DCM)
 25 (6 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

10 minutos (se convirtió en una solución), y entonces el solvente se evaporó. El residuo (cloruro de ácido crudo) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros). Se le burbujeó gas de NH_3 (la mezcla cambió de color de amarillo a blanco, y se formó un precipitado); la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces se dividió entre salmuera (15 mililitros) y EtOAc (20 mililitros). La fase acuosa se extrajo con otra alícuota de EtOAc (20 mililitros). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron, para proporcionar el producto deseado (297 miligramos, 0.580 milimoles, 81 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.59 (d, $J=2.53$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.78$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.60 - 3.80 (m, 4H), 3.09 - 3.22 (m, 4H), 2.53 (s, 3H). MS(ES+) m/e 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

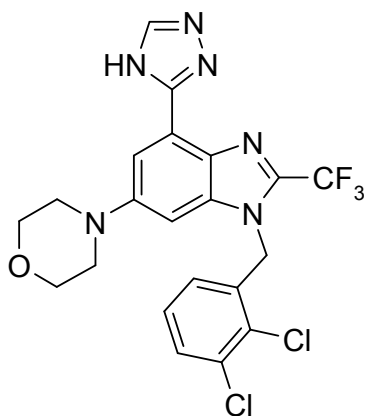
Ejemplo 55



Preparación de 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol

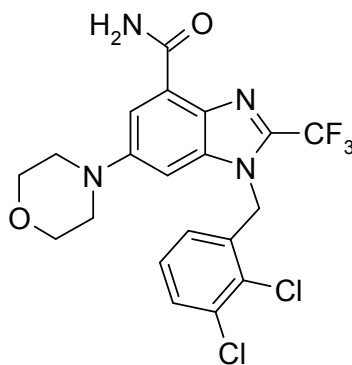
Una mezcla de 1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-

morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en el Ejemplo 54 (250 miligramos, 0.514 milimoles), y dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (7 mililitros, 52.3 milimoles), se agitó a 105°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en ácido acético (5 mililitros). Después de la adición de monohidrato de hidrazina (0.113 mililitros, 3.60 milimoles), la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 veces), y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo y se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 20 al 95 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se neutralizaron mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y el material orgánico se evaporó. El precipitado se recolectó en el residuo acuoso mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío (45°C) durante la noche, para dar el producto deseado (157.1 miligramos, 0.302 milimoles, 58.7 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco.¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 13.05 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.71 - 3.95 (m, 4H), 3.09 - 3.30 (m, 4H), 2.57 (s, 3H). MS(ES+) *m/e* 511[M+H]⁺.

Ejemplo 56

Preparación de 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol

a) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida.



Se agregó cloruro de oxalilo (0.332 mililitros, 3.80 milimoles a una suspensión de ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 52 (450 miligramos, 0.949 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (7 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces el solvente se evaporó. El residuo (cloruro de ácido

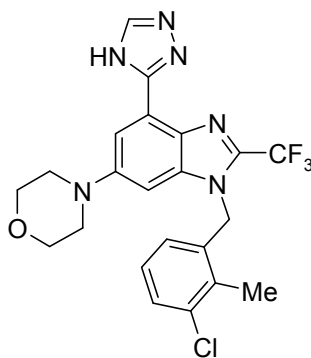
crudo), se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (7 mililitros). Se le burbujeó gas de NH₃ (la mezcla cambió de color de amarillo a blanco), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se dividió entre salmuera (15 mililitros) y EtOAc (20 mililitros). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces) y CH₂Cl₂ (10 mililitros). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, para proporcionar el producto deseado (395 miligramos, 0.835 milimoles, 88 por ciento de rendimiento), el cual se utilizó como estaba en el siguiente paso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.53 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.08, 1.26 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.96 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J*=7.83, 1.26 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 4H), 3.14 - 3.24 (m, 4H). MS(ES+) *m/e* 473.1 [M+H]⁺.

b) 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol.

Una suspensión de la 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, preparada como se describe en el Ejemplo 56, paso a) (389 miligramos, 0.822 milimoles) en dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (9 mililitros, 67.2 milimoles), se agitó a 105°C durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en ácido acético (7 mililitros). Después de la adición de monohidrato de hidrazina (0.181 mililitros, 5.75 milimoles), la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo, y se purificó mediante

HPLC en fase inversa (del 20 al 95 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) (se filtró algo del sólido residual). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se neutralizaron mediante la adición de una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , y se evaporó el material orgánico (se perdió algo de compuesto durante la transferencia). El precipitado en el residuo acuoso se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío (45°C) durante la noche, para dar el producto deseado (115 miligramos, 0.227 milimoles, 27.6 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 13.05 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.08, 1.26$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J=7.83, 1.01$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.79 - 3.92 (m, 4H), 3.17 - 3.30 (m, 4H). MS(ES+) m/e 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57



Preparación de 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol

Se agregó cloruro de oxalilo (0.347 mililitros, 3.97 milimoles) a una suspensión del ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-

(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Ejemplo 53 (450 miligramos, 0.992 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (8 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces el solvente se evaporó. El residuo (cloruro de ácido

5 crudo), se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros). Se le burbujeó gas de NH_3 (la mezcla cambió de color de amarillo a blanco), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se dividió entre salmuera (15 mililitros) y EtOAc (20 mililitros). La fase acuosa se extrajo con

10 EtOAc (20 mililitros, 2 veces) y CH_2Cl_2 (10 mililitros). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se suspendió en dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (10 mililitros, 74.7 milimoles), y se agitó a 105°C durante 2 horas. El exceso de solvente se evaporó, y el residuo se suspendió en ácido acético (10 mililitros). Después

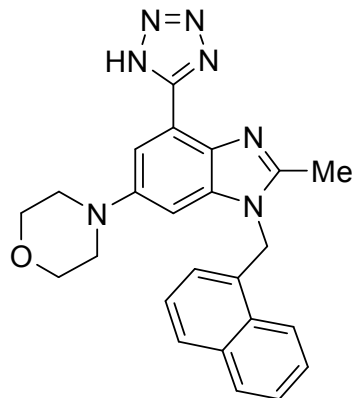
15 de la adición de monohidrato de hidrazina (0.194 mililitros, 3.97 milimoles), la mezcla se agitó a 100°C durante 1.5 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo caliente (8 mililitros), y se purificó mediante HPLC en fase inversa (del 20 al 90 por ciento de AcCN en agua

20 más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el producto deseado (96 miligramos, 0.197 milimoles, 19.90 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 13.08 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.96$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2

25 H), 3.73 - 3.97 (m, 4H), 3.12 - 3.30 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). MS(ES+) m/e 476.9

[M+H]⁺.

Ejemplo 58

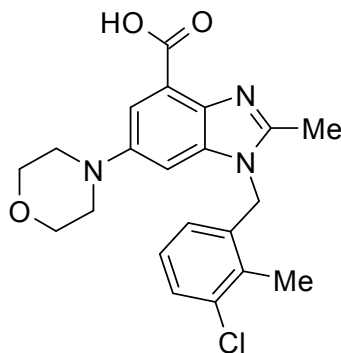


Preparación de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-bencimidazol

En dos frascos para microondas de 5 mililitros, se agregaron 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 24 (80 miligramos, 0.209 milimoles), azida de sodio (109 miligramos, 1.673 milimoles), cloruro de amonio (90 miligramos, 1.673 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros). La mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 15 minutos a 180°C, y luego durante 80 minutos a 185°C. El análisis de LC-MS sólo mostró el 30 por ciento de conversión; sin embargo, el calentamiento durante más tiempo provocó la descomposición del producto. Las dos mezclas de reacción se combinaron. La mezcla combinada se agregó a agua (10 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (30 mililitros, 4 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl, se secaron, y se concentraron. La reacción se sometió a

purificación sobre una columna de sílice (de aproximadamente el 20 al 60 por ciento de EtOAc/Hexano), y entonces (del 1 al 5 por ciento de MeOH/DCM), para dar el producto (24 miligramos, 13 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.53 (s, 3H) 3.08 - 3.15 (m, 4H) 3.68 - 3.75 (m, 4H) 6.10 (s, 2H) 6.40 (d, $J=7.33$ Hz, 1H) 7.26 - 7.39 (m, 2H) 7.56 - 7.74 (m, 3H) 7.88 (d, $J=8.34$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=8.08$ Hz, 1H) 8.26 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 426.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

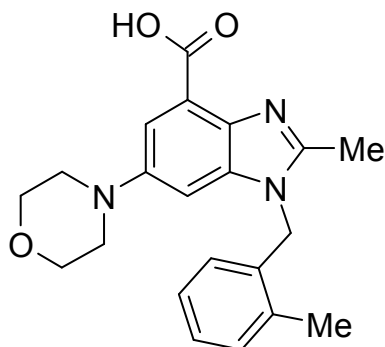
Ejemplo 59



Preparación del ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una solución de 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron 1-(bromo-metil)-3-cloro-2-metil-benceno (0.239 gramos, 1.090 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El

residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removi6 al vac6o. La soluci6n se diluy6 con agua (20 mililitros), y se acidific6 con HCl 1N. La mezcla entonces se filtr6, y el s6lido amarillo se purific6 mediante fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento), y agua (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 25 al 55 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (104.4 miligramos, 0.253 milimoles, 34.9 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.48 (s, 3H) 2.85 (s, 3H) 3.13 (d, *J*=4.04 Hz, 4H) 3.78 - 3.90 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 6.37 (d, *J*=7.83 Hz, 1H) 6.89 (d, *J*=1.52 Hz, 1H) 7.04 (t, *J*=7.96 Hz, 1H) 7.37 (d, *J*=8.08 Hz, 1H) 7.52 (d, 1H). MS(ES+) *m/e* 399.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

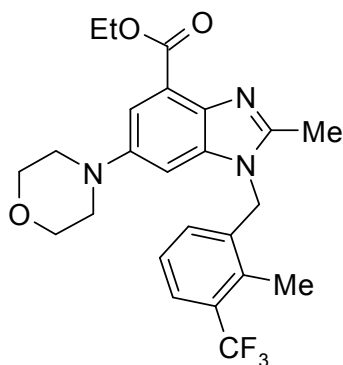
Preparación del ácido 2-metil-1-[(2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron bromuro de 2-metil-bencilo (0.145 mililitros, 1.090 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-

metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de

una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró, y el sólido gris se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 10 al 40 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (152.6 miligramos, 0.418 milimoles, 57.5 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.45 (s, 3H) 2.87 (s, 3H) 3.00 (br. s., 4H) 3.72 - 3.81 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 6.60 (d, *J*=7.58 Hz, 1H) 6.78 (d, *J*=1.26 Hz, 1H) 7.14 (t, 1H) 7.23 - 7.33 (m, 3H). MS(ES+) *m/e* 365.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

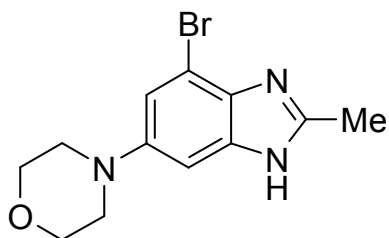


Preparación de 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla del ácido 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, preparado como se

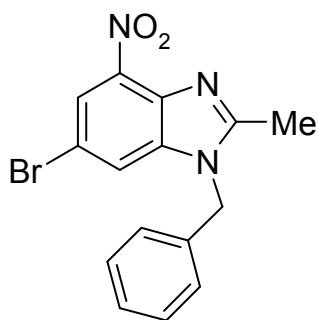
describe en el Ejemplo 31 (0.25 gramos, 0.577 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se le agregó cloruro de oxalilo (0.202 mililitros, 2.307 milimoles), seguido luego por diez gotas de N,N-dimetil-formamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se concentró para dar el cloruro de ácido. Al cloruro del ácido crudo se le agregó etanol (20.00 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró. El producto crudo se purificó sobre una columna de sílice (del 0 al 10 por ciento de MeOH/DCM). Las fracciones se concentraron, y se agregó dicloro-metano (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el producto como un sólido blanco (0.18 gramos, 64 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.07 Hz, 3H) 2.56 (s, 3 H) 2.59 (s, 3H) 3.10 - 3.18 (m, 4H) 3.70 - 3.78 (m, 4H) 4.45 (q, *J*=7.07 Hz, 2H) 5.71 (s, 2H) 6.49 (d, *J*=7.58 Hz, 1H) 7.26 (t, *J*=7.96 Hz, 1H) 7.43 (d, *J*=2.02 Hz, 1H) 7.55 (d, *J*=1.52 Hz, 1H) 7.64 (d, 1H). MS(ES⁺) *m/e* 462.2[M+H]⁺.

Ejemplo 62



Preparación de 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

a) 6-bromo-2-metil-4-nitro-1-(fenil-metil)-1H-bencimidazol

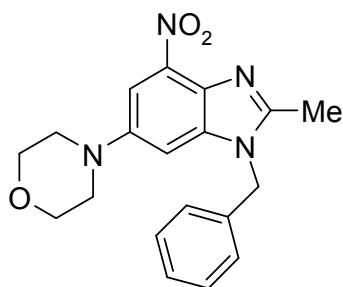


5

Una mezcla del 6-bromo-2-metil-4-nitro-1H-benzo-[d]-imidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 1 (22 gramos), (bromo-metil)-benceno (15 gramos), y K_2CO_3 (35 gramos) en N,N-dimetil-formamida (250 mililitros), se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió entonces en agua. Entonces se filtró para proporcionar un sólido, y el sólido se lavó con agua, y luego se secó al vacío, para proporcionar el producto deseado (28 gramos, 93 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 2.60 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H), 8.12 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); LC-MS: $m/e = 346$ $[M+1]^+$.

15

b) 2-metil-6-(4-morfolinil)-4-nitro-1-(fenil-metil)-1H-bencimidazol



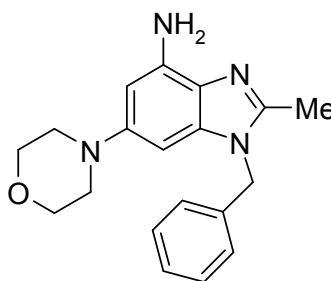
20

25

Una mezcla del 6-bromo-2-metil-4-nitro-1-(fenil-metil)-1H-

bencimidazol (28 gramos), morfolina (21 gramos), Pd(dba)₂ (4.6 gramos), Cs₂CO₃ (52.8 gramos), y X-Phos (3.9 gramos) en dioxano (250 mililitros) se desgasificó con nitrógeno, y entonces se agitó a 82°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc : éter de petróleo = 1:1, para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (17 gramos, 60 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.51 (s, 3H), 3.17 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz). 3.76 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 5.55 (s, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H); LC-MS: *m/e* = 353 [M+1]⁺.

b) 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(fenil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina

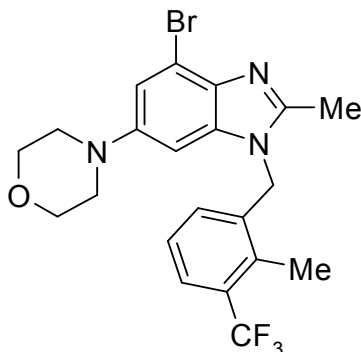


A una solución de 2-metil-6-(4-morfolinil)-4-nitro-1-(fenil-metil)-1H-bencimidazol (17 gramos) en EtOH (300 mililitros), se le agregó Pd/C acuoso (8.7 gramos), y la mezcla se agitó a 60°C durante 50 horas bajo una atmósfera de H₂ (4 atmósferas). La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró; el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc, para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (7.4 gramos, 66 por ciento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.37 (s, 3H), 2.96 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.72 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 4.94 (br s, 2H), 6.04-6.11 (m, 2H), 11.57 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 233$ $[\text{M}+1]^+$

c) 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

A una solución de 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(fenil-metil)-1H-bencimidazol-4-amina (2.3 gramos, 10 milimoles) en HBr acuoso (50 mililitros), se le agregó por goteo una solución de NaNO_2 (720 miligramos, 10.5 milimoles) en agua (10 mililitros) a $0-5^\circ\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos, se le agregó por goteo otra solución de NaBr (3.1 gramos, 30 milimoles) en HBr acuoso (50 mililitros), a 60°C . La mezcla resultante se calentó entonces a 80°C durante 30 minutos, y se enfrió luego hasta la temperatura ambiente. Se neutralizó con NaOH acuoso 2N y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con éter de petróleo : EtOAc = 1:1, para dar el producto deseado (1.7 gramos, 58 por ciento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.44 (s, 3H), 3.07 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 3.74 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 12.20 (br s, 1H); LC-MS: $m/e = 296$ $[\text{M}+1]^+$.

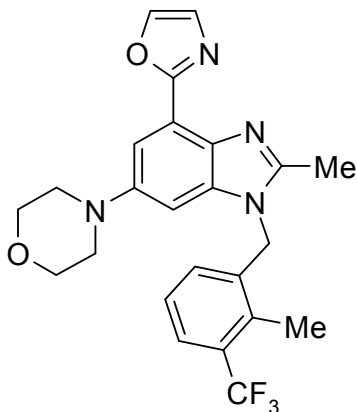
Ejemplo 63

Preparación de 4-bromo-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

Una suspensión de 4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 62 (500 miligramos, 1.688 milimoles), y carbonato de potasio (700 miligramos, 5.06 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó 1-(bromo-metil)-2-metil-3-(trifluoro-metil)-benceno (641 miligramos, 2.53 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. Entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en hielo/agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, entonces con unos cuantos mililitros de hexanos, y se secó al aire. El material crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice (ISCO, del 0 al 80 por ciento de EtOAc en hexanos) hasta obtener el producto deseado (565 miligramos, 1.182 milimoles, 70.0 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.59 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 6.46 - 6.52 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.75 - 3.89 (m, 4H), 3.05 - 3.14 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s,

3H). MS(ES+) m/e 468.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

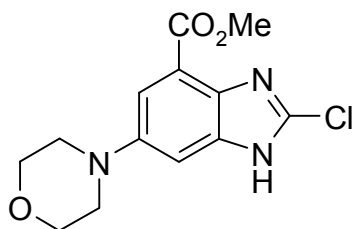


Preparación de 2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-bromo-2-metil-1-{[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol (150 miligramos, 0.320 milimoles), preparado como se describe en el Ejemplo 63, 2-(tributil-estananil)-1,3-oxazol (195 miligramos, 0.545 milimoles), y Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (11.27 miligramos, 0.016 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se agitó a la temperatura de reflujo durante 19 horas. La conversión hasta el producto deseado se observa mediante análisis de LC/MS, pero la mayor parte de la mezcla es todavía material de partida (SM). La mezcla de reacción se transfirió en un frasco para microondas y se irradió en un reactor de microondas a 120°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y CHCl₃, se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (ISCO, del 0 al 70 por ciento de EtOAc en

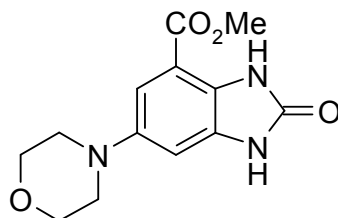
hexanos - no se observó pico alguno del producto - entonces del 0 al 10 por ciento de metanol en CH_2Cl_2), para dar el producto deseado (94.8 miligramos, 0.204 milimoles, 63.5 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 4H), 3.11 - 3.24 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). MS(ES+) m/e 457.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 65



Preparación de 2-cloro-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

a) 6-(4-morfolinil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo



A una solución del 2,3-diamino-5-(4-morfolinil)-benzoato de metilo,

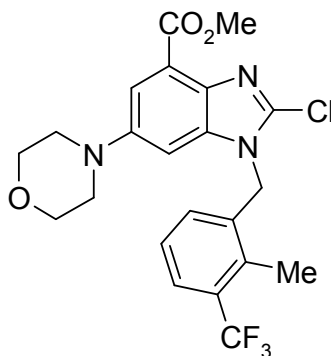
preparado como se describe en el Ejemplo 45, paso a (11.0 gramos, 4.0 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (50 mililitros), se le agregó urea (720 miligramos, 12 milimoles), y la mezcla se calentó a 170°C durante 4 horas. Cuando el análisis mediante cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces se diluyó con dicloro-metano (200 mililitros), se lavó con agua (50 mililitros, 2 veces), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo posteriormente se purificó mediante cromatografía sobre sílice (eluida con EtOAc), para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo oscuro (690 miligramos, 62 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.02 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.74 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 6.82 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 10.48 (s, 1H), 10.82 (s, 1H). LC-MS: *m/e* = 278 [M+1]⁺.

b) 2-cloro-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

A una solución de lotes combinados de 6-(4-morfolinil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (6.8 gramos, 24.5 milimoles) en POCl₃ (25 mililitros), se le agregó *N,N*-dimetil-anilina (8.8 gramos, 73.5 milimoles), y la mezcla se calentó a 103°C durante 12 horas. Cuando el análisis de cromatografía de capa delgada (TLC) no mostró material de partida restante, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía (eluida con éter de petróleo/EtOAc = 1/1) sobre sílice, para proporcionar el producto deseado como un sólido grisáceo (1.6 gramos, 23 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.11 (t, 4H,

$J = 4.5$ Hz), 3.77 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.93 (s, 3H), 7.43 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 12.97 (s, 1H). LC-MS: $m/e = 296$ $[M+1]^+$.

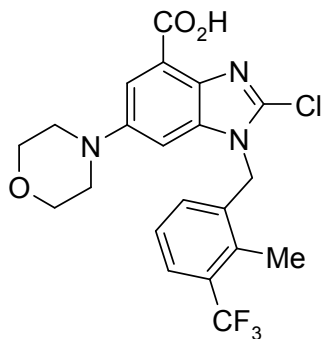
Ejemplo 66



Preparación de 2-cloro-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

A la mezcla del 2-cloro-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 65 (0.5 gramos, 1.691 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregó carbonato de potasio (0.467 gramos, 3.38 milimoles), y 1-(bromo-metil)-2-metil-3-(trifluoro-metil)-benceno (0.428 gramos, 1.691 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió. Se agregó agua (100 mililitros). El sólido se precipitó. La filtración dio el sólido, el cual se purificó sobre una columna de sílice (de aproximadamente el 20 al 60 por ciento de EtOAc/Hexano), para dar el producto como un sólido blanco (0.66 gramos, 83 por ciento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.54 (s, 3H) 3.07 - 3.16 (m, 4H) 3.68 - 3.78 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 5.63 (s, 2H) 6.41 (d, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.28 (t, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=2.27$ Hz, 1H) 7.50 (d, $J=2.53$ Hz, 1H) 7.63 (d, 1H). MS(ES+) m/e 468.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

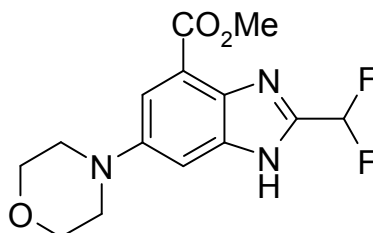


Preparación de ácido 2-cloro-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una mezcla del 2-cloro-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 66 (0.6 gramos, 1.282 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se agregó a hidróxido de litio 2 N (6.41 mililitros, 12.82 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 70 minutos. La reacción se enfrió. El solvente orgánico se removió al vacío. La mezcla acuosa se acidificó utilizando HCl 1N. El sólido se precipitó. La filtración y el lavado con agua dieron el producto como un sólido blanco (0.55 gramos, 90 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.54 (s, 3H) 3.05 - 3.16 (m, 4H) 3.67 - 3.78 (m, 4H) 5.63 (s, 2H) 6.43 (d, *J*=7.83 Hz, 1H) 7.28 (t, *J*=7.83 Hz, 1H) 7.36 (d, *J*=2.27 Hz, 1H) 7.49 (d, *J*=2.53 Hz, 1H) 7.63 (d, *J*=8.08 Hz, 1H) 12.90 (s, 1H). MS(ES⁺) *m/e* 453.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

5

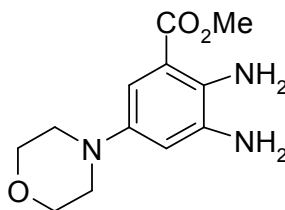


10

Preparación de 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo

a) 2,3-diamino-5-morfolino-benzoato de metilo

15



20

A una mezcla del Intermediario de 3-amino-5-(4-morfolinil)-2-nitro-benzoato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso c (98 gramos, 0.35 moles) en metanol (2.2 litros), se le agregó Pd/C (9.8 gramos, 10 por ciento), y la mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ (4 atmósferas). Después de agitar durante 16 horas, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo (84.4 gramos, 96 por ciento) como un sólido oscuro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.85 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.70 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.77 (br. S, 2H), 5.86 (br. S, 2H), 6.54 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.7 Hz); LC-MS: m/e = 252 [M+1]⁺

25

b) 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo

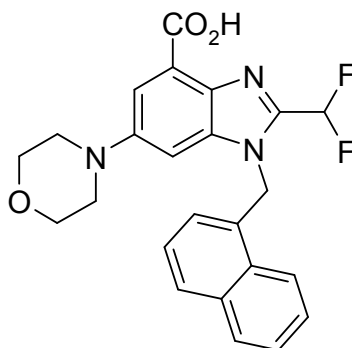
Una mezcla del 2,3-diamino-5-morfolino-benzoato de metilo (40.16 gramos, 160 milimoles), y ácido 2,2-difluoro-acético (46.08 gramos, 480 milimoles) en tolueno (500 mililitros), se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 horas. Entonces la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo : EtOAc = 2 : 1 para proporcionar el producto deseado. Entonces, se disolvió con EtOAc (2 litros), y se lavó con NaHCO₃ acuoso (1 litro), y salmuera (1 litro). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para dar el producto deseado (40.9 gramos, 82 por ciento) como un sólido amarillo. La ¹H RMN mostró que este compuesto estaba en una forma de mezcla tautomérica (tautómero mayor/tautómero menor = 5/1). ¹H RMN del tautómero mayor (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.14 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.78 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.96 (s, 3H), 7.21 (t, 1H, *J* = 52.8 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.65 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 12.92 (s, 1H); LC-MS: *m/e* = 312 [M+1]⁺

20

25

Ejemplo 69

5

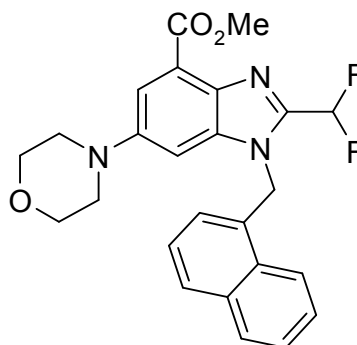


10

Preparación de ácido 2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

a) 2-(difluoro-metil)-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo

15



20

Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 68 (500 miligramos, 1.6 milimoles), K₂CO₃ (442 miligramos, 3.2 milimoles), y 1-

25

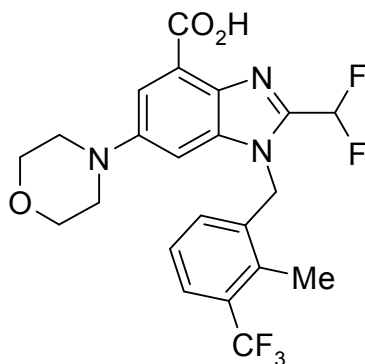
(bromo-metil)-naftaleno (426 miligramos, 1.9 milimoles) en N,N-dimetilformamida (15 mililitros), se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El líquido se vertió en agua (100 mililitros), y se filtró; la torta del filtro se recolectó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo: EtOAc = 1 : 1, para dar el producto deseado (710 miligramos, 98 por ciento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.08 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz), 3.68 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 6.21 (s, 2H), 6.27 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.21-7.38 (m, 3H), 7.56-7.69 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); LC-MS: *m/e* = 452 [M+1]⁺

b) Ácido 2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-6-morfolino-1-(naftalen-1-il-metil)-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo (700 miligramos, 1.55 milimoles), y LiOH 2N (5 mililitros) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a 45°C durante 4 horas. Se filtró, la torta del filtro se disolvió en agua (10 mililitros), y se agregó ácido fórmico para ajustar el pH a 3 - 4. Entonces se llevó a cabo una filtración, y la torta del filtro se recolectó, y se secó al vacío, para dar el producto (450 miligramos, 66 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.07 (s, 4H), 3.68 (s, 4H, s), 6.20 (s, 2H), 6.30 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.20-7.72 (m, 6H), 7.85 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.01 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz); LC-MS: *m/e* = 438 [M+1]⁺

Ejemplo 70

5

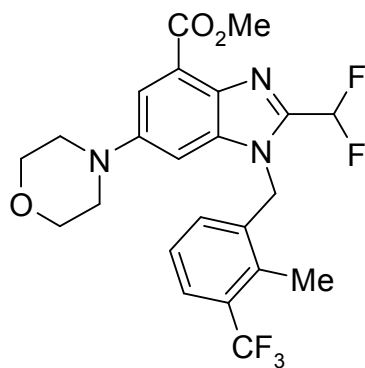


10

Preparación de ácido 2-(difluoro-metil)-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

a) 2-(difluoro-metil)-1-(2-metil-3-(trifluoro-metil)-bencil)-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo

15



20

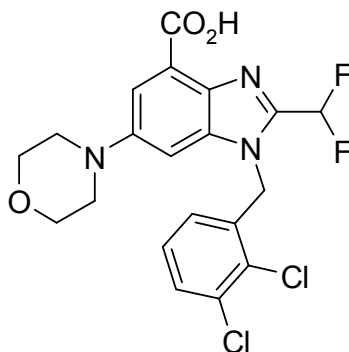
Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 68 (500 miligramos, 1.6 milimoles), K₂CO₃ (442 miligramos, 3.2 milimoles), y 1-(bromo-metil)-2-metil-3-(trifluoro-metil)-benceno (480 miligramos, 1.9

25

milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 mililitros), y se filtró; la torta del filtro se recolectó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con
 5 éter de petróleo : EtOAc = 1 : 1, para dar el producto deseado (710 miligramos, 98 por ciento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.53 (s, 3H), 3.14 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz), 3.73 (t, 4H, *J* = 4.5 Hz), 3.93 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.27 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.36 (t, 1H, *J* = 51.6 Hz), 7.58-7.61 (m, 2H); LC-
 10 MS: *m/e* = 484 [M+1]⁺

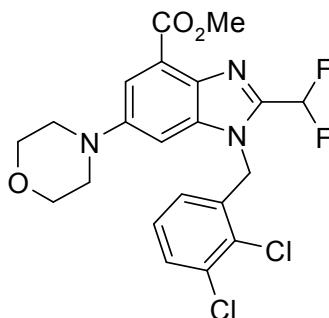
b) Ácido 2-(difluoro-metil)-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-1-(2-metil-3-(trifluoro-metil)-bencil)-
 15 6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo (700 miligramos, 1.45 milimoles), y LiOH 2 N (5 mililitros) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se agitó a 45°C durante 4 horas. Se filtró, la torta del filtro se disolvió en agua (10 mililitros), y se agregó ácido fórmico para ajustar el pH = 3 - 4. Entonces
 20 se llevó a cabo una filtración, y la torta del filtro se secó al vacío, para dar el producto deseado (400 miligramos, 59 por ciento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.53 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 5.75 (s, 2H), 6.29 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.19-7.61 (m, 5H), 12.97 (br s, 1H); LC-MS: *m/e* = 470 [M+1]⁺

Ejemplo 71

Preparación de ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

a) 1-(2,3-dicloro-bencil)-2-(difluoro-metil)-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo



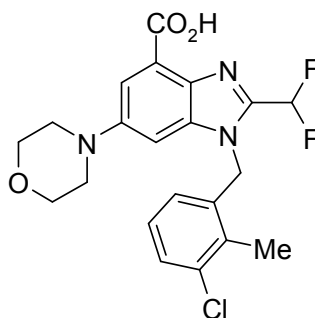
Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 68 (1,000 miligramos, 3.2 milimoles), K_2CO_3 (884 miligramos, 6.4 milimoles), y 1-(bromo-metil)-2,3-dicloro-benceno (926 miligramos, 3.8 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (30 mililitros), se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 mililitros), y se filtró; la torta del filtro se recolectó y se

purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo :
EtOAc = 1 : 1, para dar el producto deseado (1.4 gramos, 93 por ciento)
como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.16(s, 4H),
3.74 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.21 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.20-7.58 (m,
5H); LC-MS: $m/e = 470$ $[\text{M}+1]^+$

b) Ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

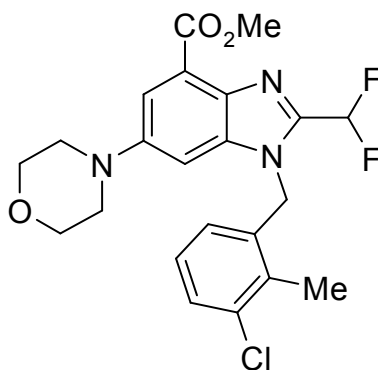
Una mezcla del 1-(2,3-dicloro-bencil)-2-(difluoro-metil)-6-morfolino-
1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,350 miligramos, 2.88
milimoles), y LiOH 2 N (10 mililitros) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros),
se agitó a 45°C durante 4 horas. Se filtró, la torta del filtro se disolvió en agua
(10 mililitros), y se agregó ácido fórmico para ajustar el pH = 3 - 4. Entonces
se llevó a cabo una filtración, y la torta del filtro se secó al vacío, para dar el
producto deseado (600 miligramos, 46 por ciento) como un sólido blanco. ^1H
RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.15 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 5.76 (s, 2H),
6.22 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.20-7.60 (m, 5H), 12.98 (br s, 1H); LC-MS: $m/e =$
456 $[\text{M}+1]^+$

Ejemplo 72



Preparación de ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

a) 1-(2,3-dicloro-bencil)-2-(difluoro-metil)-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo



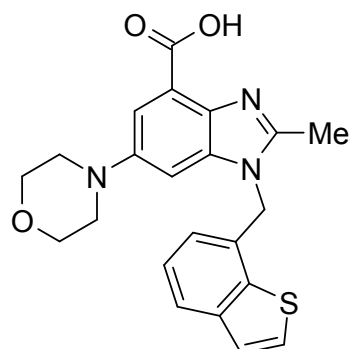
Una mezcla del 2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 68 (1.18 gramos, 3.8 milimoles), K_2CO_3 (2.48 gramos, 7.6 milimoles), y 1-(bromo-metil)-3-cloro-2-metil-benceno (1 gramo, 4.6 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (40 mililitros), se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se vertió en agua (100 mililitros), y se filtró; la torta del filtro se recolectó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo : EtOAc = 1:1, para dar el producto deseado (1.18 gramos, 69 por ciento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.46 (s, 3H), 3.13 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.73 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 5.97 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 51.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 1.8 Hz); LC-MS:

m/e = 450 [M+1]⁺

b) Ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

Una solución de 1-(2,3-dicloro-bencil)-2-(difluoro-metil)-6-morfolino-
 5 1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,045 miligramos, 2.3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (40 mililitros), se agregó a LiOH 2 N (20 mililitros), y la mezcla se agitó a 45°C durante 4 horas. Se filtró, la torta del filtro se agregó a agua (100 mililitros), y se agregó ácido fórmico para ajustar
 10 el pH = 3. Entonces se llevó a cabo una filtración, la torta del filtro se recolectó y se lavó con agua (200 mililitros), se secó al vacío, para dar el producto deseado (800 miligramos, 80 por ciento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.46 (s, 3H), 3.13 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.73 (t, 4H, *J* = 4.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.00 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.04 (t,
 15 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.36 (t, 1H, *J* = 51.9 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 12.96 (br s, 1H); LC-MS: m/e = 436 [M+1]⁺

Ejemplo 73

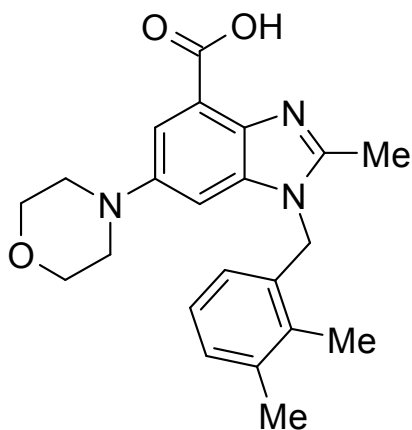


Preparación de ácido 1-(1-benzotien-7-il-metil)-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

5 A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron 7-(bromo-metil)-1-benzo-tiofeno (0.247 gramos, 1.090 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La
10 mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. Se agregó una cantidad adicional de 7-(bromo-metil)-1-benzo-tiofeno (0.247 gramos, 1.090 milimoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El
15 residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se
20 disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). Se encontró que la reacción estaba incompleta, de tal manera que la solución se neutralizó con HCl 1M y se evaporó. El residuo se disolvió en 5 mililitros de
25 metanol, y se trató con NaOH 1N durante 2 horas a 50°C, lo cual dio como

resultado una reacción completa. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró, y se aisló el sólido amarillo. Se encontró que la capa acuosa contenía una cantidad significativa del producto, y se evaporó. Tanto el sólido como el residuo se purificaron mediante cromatografía en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 10 al 45 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron hasta obtener el producto deseado (27.9 miligramos, 0.068 milimoles, 9.42 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.76 (s, 3 H) 3.14 - 3.21 (m, 4 H) 3.71 - 3.76 (m, 4 H) 6.01 (s, 2 H) 7.06 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.36 - 7.44 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 2 H) 7.71 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H) 7.92 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74

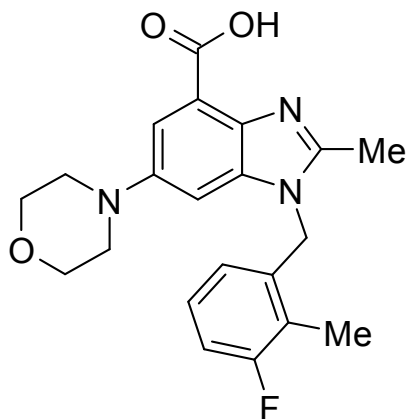


Preparación de Ácido 1-[(2,3-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregó bromuro de 2,3-dimetil-bencilo (0.289 gramos, 1.453 milimoles) y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de diclorometano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró, y el sólido gris se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 20 al 50 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (55.2 miligramos,

0.145 milimoles, 20.02 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.13 - 3.24 (m, 4 H) 3.80 - 3.96 (m, 4 H) 5.49 - 5.61 (m, 2 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H). MS(ES+) m/e 379.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

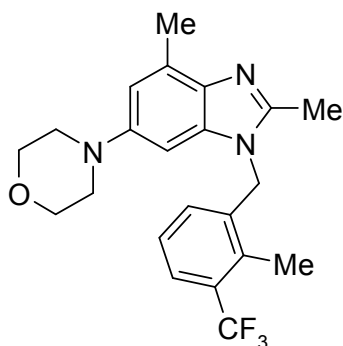
Ejemplo 75



Preparación de ácido 1-[(3-fluoro-2-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron 1-(bromo-metil)-3-fluoro-2-metil-benceno (0.295 gramos, 1.453 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El

residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removi6 al vac6o. La soluci6n se diluy6 con agua (20 mililitros), y se acidific6 con HCl 1N. La mezcla entonces se filtr6, y el s6lido gris se purific6 mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento), y agua (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 10 al 40 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (62.7 miligramos, 0.164 milimoles, 22.51 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.87 (s, 3 H) 3.07 - 3.20 (m, 4 H) 3.81 - 3.92 (m, 4 H) 5.55 (s, 2 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 7.03 - 7.17 (m, 2 H) 7.55 (m, 1 H). MS(ES+) *m/e* 383.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

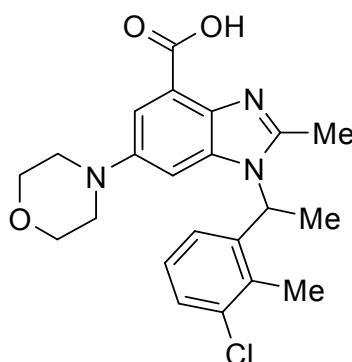
Preparación de 2,4-dimetil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

Una mezcla del 4-bromo-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 62 (200 miligramos, 0.427 milimoles), trimetil-boroxina (0.239 mililitros, 1.708 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (49.4 miligramos, 0.043 milimoles), y carbonato de potasio (118 miligramos, 0.854 milimoles) en 1,4-dioxano (2.5 mililitros)/agua (0.25 mililitros), se irradió a 120°C en un sintetizador de microondas durante 40 minutos, se enfrió entonces, y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (del 25 al 45 por ciento de AcCN en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), para dar el compuesto deseado (77 miligramos, 0.181 milimoles, 42.5 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco (contiene del 3 al 5 por ciento del compuesto 4-H). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.58 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.40 (d,

$J=1.77$ Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 3.78 - 3.91 (m, 4 H), 3.01 - 3.15 (m, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 404.1 $[M+H]^+$. (NOTA: La reacción se repitió utilizando $PdCl_2(dppf)$ como catalizador. Se observó una reducción menor (hasta negligible)).

5

Ejemplo 77



10

Preparación de ácido 1-[1-(3-cloro-2-metil-fenil)-etil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

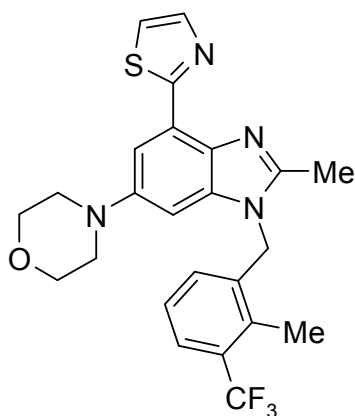
15

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregó 1-(1-bromo-etil)-3-cloro-2-metil-benceno (0.339 gramos, 1.453 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de

25

dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removi6 al vac6o. La soluci6n se diluy6 con agua (20 mililitros), y se acidific6 con HCl 1N. La mezcla entonces se filtr6, y el s6lido gris se purific6 mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento), y agua (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 20 al 50 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (36.1 miligramos, 0.087 milimoles, 12.01 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.04 - 2.10 (m, 6 H) 2.88 (s, 3 H) 2.98 - 3.17 (m, 4 H) 3.87 (s, 4 H) 5.95 - 6.06 (m, 1 H) 6.70 - 6.77 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H). MS(ES+) *m/e* 413.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

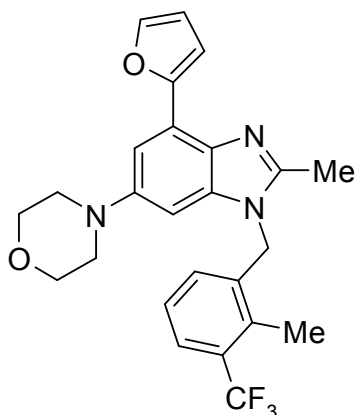


Preparación de 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol

Una mezcla de 4-bromo-2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 62 (200 miligramos, 0.427 milimoles), bromuro de 2-tiazolil-zinc (1.708 mililitros, 0.854 milimoles), y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (49.4 miligramos, 0.043 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros), se irradió en un reactor de microondas a 110°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y CHCl_3 , se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (ISCO, del 0 al 70 por ciento de EtOAc en hexanos, entonces del 0 al 10 por ciento de metanol en CH_2Cl_2), para dar el producto deseado (127 miligramos, 0.255 milimoles, 59.8 por ciento de rendimiento) como un polvo amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 7.97 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.03 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=1.77$ Hz, 1

H), 6.35 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 3.60 - 3.76 (m, 4 H), 2.95 - 3.07 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 473.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

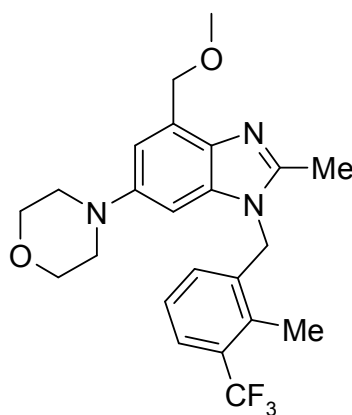


Preparación de 4-(2-furanil)-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

Una mezcla del 4-bromo-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 62 (200 miligramos, 0.427 milimoles), ácido 2-furanil-borónico (71.7 miligramos, 0.641 milimoles), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34.9 miligramos, 0.043 milimoles), y carbonato de sodio (91 miligramos, 0.854 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (DME) (2.5 mililitros), y agua (0.5 mililitros), se irradió en un reactor de microondas durante 1 hora a $100^\circ C$. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (Gilson, del 25 al 65 por ciento de acetonitrilo en agua más ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento), para dar el producto deseado (48.5 miligramos, 0.104 milimoles, 24.43 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco (la

separación de la impureza fue difícil. La cabeza del pico se desechó, disminuyendo el rendimiento global). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.51 - 7.63 (m, 3 H), 7.42 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J=3.28$, 1.77 Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.49 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.80 - 3.94 (m, 4 H), 3.12 - 3.22 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H). MS(ES+) m/e 456.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80

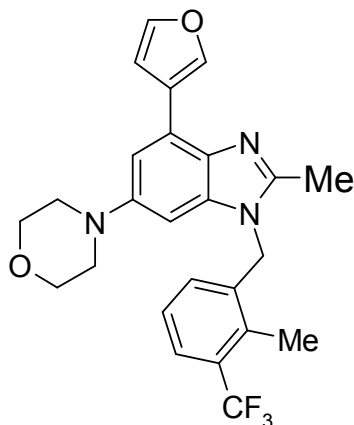


Preparación de 2-metil-4-[(metiloxi)-metil]-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

A la mezcla del [2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol, preparado como se describe en el Ejemplo 43 (160 miligramos, 0.381 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (30.5 miligramos, 0.763 milimoles), seguido por la adición de yoduro de metilo (0.048 mililitros, 0.763 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó más hidruro de sodio (30.5 miligramos, 0.763 milimoles), y yoduro de metilo (0.048 mililitros, 0.763 milimoles). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante otras 2 horas, y entonces se agregó agua (70 mililitros). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mililitros). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mililitros), se secó (MgSO_4), y se concentró. El material crudo se sometió a purificación ISCO (de aproximadamente el 0 al 2 por ciento de MeOH/DCM), para dar el producto. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 3.00 - 3.07 (m, 4 H) 3.37 (s, 3 H) 3.68 - 3.75 (m, 4 H) 4.76 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.32 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 6.88 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.60 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 434.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81

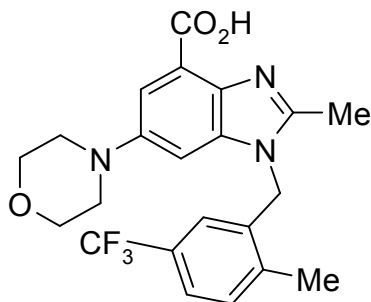


Preparación de 4-(3-furanil)-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol

Una mezcla del 4-bromo-2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, preparado como se describe en el Ejemplo 62 (200 miligramos, 0.427 milimoles), ácido 3-furanil-borónico (47.8 miligramos, 0.427 milimoles), carbonato de sodio (91 miligramos, 0.854 milimoles), y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (34.9 miligramos, 0.043 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (DME) (2.5 mililitros), y agua (0.5 mililitros),

y se irradió en un reactor de microondas durante 1 hora a 100°C. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se observó una conversión solamente parcial (aproximadamente el 50 por ciento) mediante análisis de LC/MS. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (Gilson, del 25 al 65 por ciento de acetonitrilo en agua más ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) hasta obtener el producto deseado (28 miligramos, 0.060 milimoles, 14.11 por ciento de rendimiento) como un polvo blanco (la separación de la impureza fue difícil. La cabeza del pico se desechó, disminuyendo el rendimiento global, en adición a la conversión parcial observada). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.58 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.80 - 3.97 (m, 4 H), 3.07 - 3.21 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H). MS(ES+) *m/e* 456.0 [M+H]⁺

Ejemplo 82



Preparación de ácido 2-metil-1-{[2-metil-5-(trifluoro-metil)-fenil]-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

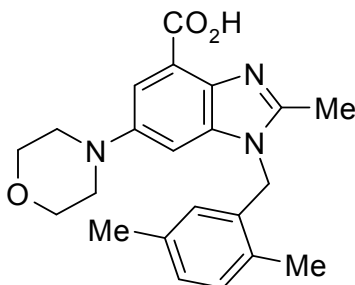
A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.3 gramos, 1.090 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregó bromuro de 2-metil-5-(trifluoro-metil)-bencilo (0.552 gramos, 2.179 milimoles), y carbonato de potasio (0.452 gramos, 3.27 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró, y el sólido gris se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 25 al 55 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (120.1 miligramos,

0.277 milimoles, 25.4 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.15 - 3.23 (m, 4 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 5.84 (s, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.86 (d, 1 H). MS(ES+) m/e 433.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 83

10



15

Preparación de ácido 1-[(2,5-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

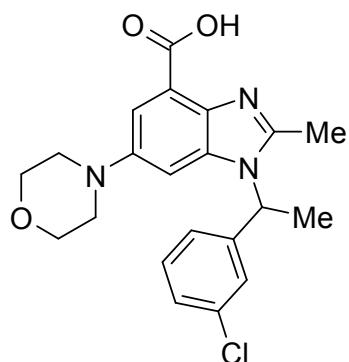
20

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron bromuro de 2,5-dimetil-bencilo (0.289 gramos, 1.453 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El

25

residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removi6 al vac6o. La soluci6n se diluy6 con agua (20 mililitros), y se acidific6 con HCl 1N. La mezcla entonces se filtr6, y el s6lido gris se purific6 mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento), y agua (6cido trifluoro-ac6tico al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 15 al 50 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (96.4 miligramos, 0.254 milimoles, 35.0 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.84 (s, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 4 H) 3.78 - 3.86 (m, 4 H) 5.70 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.09 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.20 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.83 (d, 1 H). MS(ES+) *m/e* 379.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

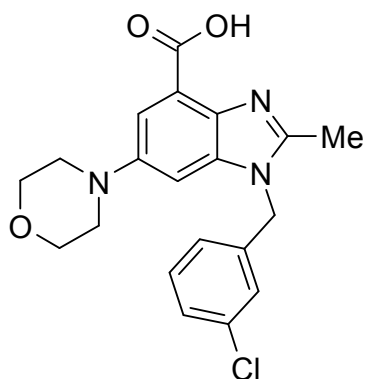


Preparación de ácido 1-[1-(3-cloro-fenil)-etil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), se le agregaron 1-(1-bromo-etil)-3-cloro-benceno (0.203 mililitros, 1.453 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura

ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró, y el sólido gris se purificó mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua
 5 (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 10 al 40 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, para proporcionar el producto deseado (70.5 miligramos, 0.176 milimoles, 24.27 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.04 (d, *J*=6.82 Hz, 3 H) 2.78 (br. s., 4 H) 3.02 (s, 3 H)
 10 3.78 (br. s., 4 H) 5.95 - 6.06 (m, 1 H) 6.49 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 3 H) 7.57 (m, 1 H). MS(ES+) *m/e* 399.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 85



Preparación de ácido 1-[(3-cloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una solución del 2-metil-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo, preparado como se describe en el Ejemplo 26, paso d
 25 (0.2 gramos, 0.726 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros),

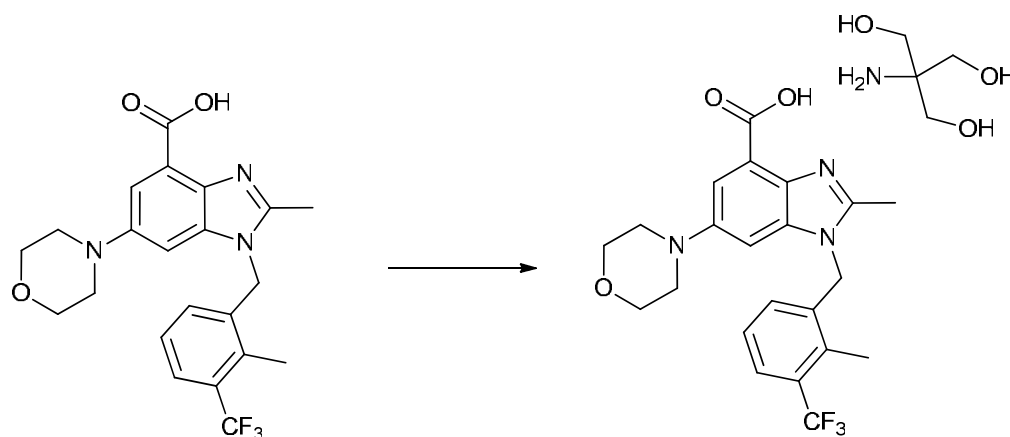
se le agregaron 1-(bromo-metil)-3-cloro-benceno (0.190 mililitros, 1.453 milimoles), y carbonato de potasio (0.301 gramos, 2.179 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 80°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó en un sistema de purificación Biotage Isolera utilizando un cartucho de gel de sílice Biotage 10g SNAP, y se eluyó con un gradiente de dicloro-metano hasta el 5 por ciento de metanol (MeOH) / dicloro-metano (DCM) sobre 10 volúmenes de columna. Se recolectó el compuesto esperado y se evaporó, para proporcionar un sólido bronceado. El sólido bronceado se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10.00 mililitros), seguido por la adición de una solución de hidróxido de litio 1M (10 mililitros, 10 milimoles). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el solvente orgánico se removió al vacío. La solución se diluyó con agua (20 mililitros), y se acidificó con HCl 1N. La mezcla entonces se filtró y se aisló un sólido gris. Se encontró que la capa acuosa contenía una cantidad significativa del producto, y se evaporó. Tanto el sólido como el residuo se purificaron mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento), y agua (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento por volumen/volumen) (del 5 al 50 por ciento) durante 10 minutos. Se recolectaron las fracciones apropiadas y se evaporaron para proporcionar el producto deseado (37.5 miligramos, 0.097 milimoles, 13.38 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz,

CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.93 (br. s., 3 H) 3.05 (br. s., 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 4 H) 5.55 (br. s., 2 H) 6.88 (s, 1 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H). MS(ES+) m/e 385.8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

5

10



Preparación de ácido 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, sal de 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propanodiol

15

Preparación del cristal de siembra - Lote 1: Al ácido 2-metil-1-([2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (52.9 miligramos, 0.122 milimoles), se le agregó metanol (2.0 mililitros). A la pasta acuosa, se le agregó trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol) (solución 3.0 M en agua, 1.0 equivalente). La pasta acuosa se calentó a 60°C, y se mantuvo agitándose a 60°C durante 3 horas. La pasta acuosa entonces se enfrió lentamente (0.1°C/minuto) hasta 20°C. Una vez que la temperatura de la pasta acuosa alcanzó 20°C, la pasta acuosa se mantuvo agitándose a 20°C durante 8 horas. Los sólidos cristalinos se aislaron mediante filtración al vacío. El rendimiento de la sal

25

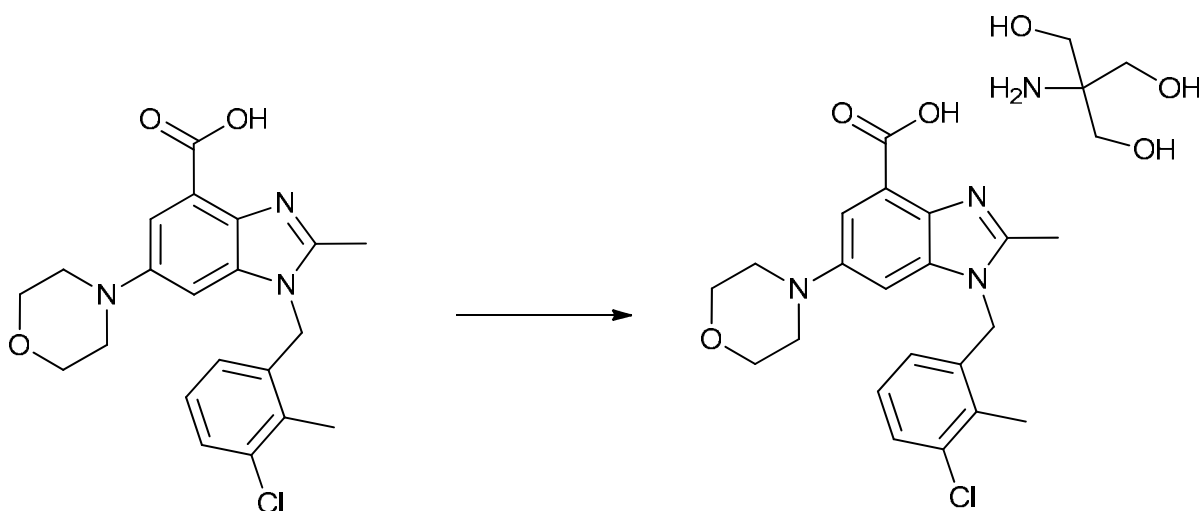
deseada fue de 57.2 miligramos (85 por ciento de rendimiento).

Preparación del cristal de siembra - Lote 2: Al ácido 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (353.0 miligramos), se le agregó metanol (14.0 mililitros). La pasta
5 acuosa se calentó a 60°C, y se le agregó trometamina (solución 3.0 M en agua, 1.0 equivalente), en cuatro alícuotas durante 15 minutos, seguido por la adición de la siembra cristalina de la sal de trometamina cristalina a partir del lote 1. La pasta acuosa se agitó a 60°C durante 3 horas, se enfrió
10 (1°C/minuto) hasta 20°C, y se agitó a 20°C durante 8 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío, y se secaron a 60°C al vacío durante 5 horas. El rendimiento de la sal de trometamina fue de 401.5 miligramos (aproximadamente el 88.9 por ciento de rendimiento).

Lote 3: El ácido 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (40.0 gramos, 92 mili-moles) se
15 suspendió en metanol (1.6 litros) en un matraz de fondo redondo de 3 litros. La pasta acuosa resultante se calentó a 60°C mezclando en un baño de agua del evaporador giratorio Buchii, y se agregó tris-(hidroxi-metil)-amino-metano (solución 3M en agua) (0.031 litros, 92 milimoles), en cuatro alícuotas
20 durante 15 minutos, seguido por la adición de los cristales de siembra producidos mediante un método análogo al del Ejemplo 86, Lote 2, anterior (108 miligramos). Esta pasta acuosa se agitó (el matraz se rotó sobre el evaporador giratorio Buchii) a 60°C durante 3 horas, se enfrió entonces
25 (aproximadamente 1°C/minuto) hasta 20°C (temperatura ambiente), y

entonces finalmente se agitó magnéticamente a 20°C (temperatura ambiente) durante 8 horas. El sólido blanco resultante se aisló mediante filtración al vacío, y se secó al vacío a 60°C durante 8 horas, para proporcionar el ácido 2-metil-1-{{2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil}-metil}-6-(4-morfolinil)-1H-benzimidazol-4-carboxílico - 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propanodiol (1:1) (47.76 gramos, 86 milimoles, 93 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. Tanto la RMN de protones como la LCMS son consistentes con la estructura propuesta. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.17 - 7.33 (m, 2 H) 6.33 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 5.59 (s, 2 H) 3.66 - 3.80 (m, 4 H) 2.98 - 3.15 (m, 4 H) 2.50 - 2.58 (m, 10 H) 2.43 (s, 3 H); LCMS m/z MH⁺ =434.3.

Ejemplo 87



Preparación de ácido 1-(3-(cloro-metil)-2-metil-bencil)-2-metil-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxílico, sal de 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propanodiol

El ácido 1-(3-cloro-2-metil-bencil)-2-metil-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxílico (10 gramos, 25.01 milimoles) se suspendió en metanol (400 mililitros) en un matraz de fondo redondo de 1 litro. La pasta acuosa resultante se calentó a 60°C utilizando un baño de agua en el evaporador giratorio Buchii (sin vacío), y se le agregó tris-(hidroxi-metil)-amino-metano (solución 3M en agua) (8.34 mililitros, 25.01 milimoles), en cuatro alícuotas durante 15 minutos. Esta pasta acuosa se agitó (el matraz se rotó sobre el evaporador giratorio Buchii) a 60°C durante 3 horas, se enfrió entonces (aproximadamente 1°C/minuto) hasta 20°C (temperatura ambiente), y entonces finalmente se agitó magnéticamente a 20°C (temperatura ambiente) durante 15 horas. El sólido blanco resultante se aisló mediante filtración al vacío, y se secó al vacío a 65°C durante 18 horas, para proporcionar el ácido 1-(3-cloro-2-metil-bencil)-2-metil-6-morfolino-1H-benzo-[d]-imidazol-4-carboxílico, sal de 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propanodiol (11.1 gramos, 21.09 milimoles, 84 por ciento de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) m/e: 400.0, 402.0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.16 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.05 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 6.05 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 4 H) 3.36 (s, 6 H) 3.02 - 3.11 (m, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H).

Ensayos Biológicos

Los compuestos de la presente invención se probaron de acuerdo con los siguientes ensayos y se encontró que eran inhibidores de las cinasas PI3, en particular de la PI3Kβ. Las actividades (IC₅₀) de los compuestos

ejemplificados están en el intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μ M contra PI3K β . La mayor parte de los compuestos estuvieron debajo de 500 nM; la mayoría de los compuestos activos estuvieron debajo de 10 nM. El valor IC₅₀ se puede convertir, y se presenta como un valor pIC₅₀.

Ensayos de Perfilación de HTRF *In Vitro* para la Inhibición de PI3K

Los ensayos de perfilación de la cinasa PI3 se desarrollaron para medir la inhibición dependiente del compuesto de las isoformas alfa, beta, delta, y gamma de PI3K en un ensayo catalítico *in vitro*. Este ensayo se desarrolló y se optimizó a partir de un kit producido por Upstate (Millipore catálogo # 33-017). Dicho de una manera breve, este procedimiento utiliza un complejo pre-formado de HTRF (Transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea) entre cuatro componentes de enlace: 1) PIP3 biotinilado, 2) dominio de homología de pleckstrina marcado con GST, 3) anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, y 4) estreptavidina-aloficocianina (APC). El PIP3 nativo producido mediante la actividad de cinasa PI3 desplaza la biotina-PIP3 a partir del dominio PH, lo cual da como resultado la disociación del complejo de HTRF, y una disminución en la señal de fluorescencia. El formato de este ensayo es el mismo para las 4 isoformas de PI3K; las diferencias están en la concentración de enzima utilizada para lograr la señal más robusta. Los ensayos de alfa y delta se ejecutan en la enzima 400 pM; el ensayo de beta es en la enzima 200 pM, y el ensayo de gamma se ejecuta en la enzima 1 nM. En adición, los ensayos de alfa, beta y

delta se ejecutan con NaCl 150 mM, mientras que el ensayo de gamma se ejecuta en ausencia de NaCl. La concentración de ATP es de 100 μ M en los ensayos de alfa, beta, y delta y ATP 15 μ M en el ensayo de gamma. Todas las reacciones se ejecutan en PIP2 10 μ M.

5 Los compuestos se diluyeron en serie (3 veces en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 por ciento) a través de una placa madre de polipropileno de 384 pozos desde la columna 1 hasta la columna 12 y desde la columna 13 hasta la columna 24, para proporcionar 11 concentraciones para cada compuesto de prueba. Las columnas 6 y 18 contienen solamente sulfóxido de dimetilo (DMSO). Una vez que se hicieron las titulaciones, se transfirieron 0.05 microlitros a una placa de ensayo de bajo volumen de 384 pozos (Greiner 784076). Esta placa de ensayo contenía tres controles farmacológicos (los inhibidores de PI3K conocidos), y 3 controles del ensayo: 10 (1) Enzima sin inhibidor; (2) Regulador menos enzima, y (3) Regulador menos enzima más PIP3 nativo. El sulfóxido de dimetilo (DMSO) se estampó en todos los pozos de las columnas 6 y 18. El PIP3 se agregó a 40 μ M en regulador de reacción 1X (1 microlitro de PIP3 200 μ M) a las filas alternadas de la columna 18 (pozos 18 B, D, F, H, J, L, N, P). Las reacciones de control sin enzima se ejecutaron en los pozos 18 A, C, E, G, I, K, M, O (0.1 microlitros del sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 por ciento).

El ensayo de perfilación de cinasa PI3 se optimizó utilizando el kit de HTRF proporcionado por Upstate (Millipore). El kit de ensayo contenía siete reactivos: 1) regulador de reacción 4X; 2) PIP2 nativo (sustrato); 3) paro A 25

(EDTA); 4) paro B (Biotina-PIP3); 5) mezcla de detección A (estreptavidina-APC); 6) mezcla de detección B (dominio PH marcado con GST más anti-GST marcado con europio (Eu)); 7) mezcla de detección C (KF). En adición, se obtuvieron o se compraron los siguientes artículos: cinasa PI3 (preparada por GSK BR&AD), ditioeritritol (Sigma, D-5545), 5'-trifosfato de adenosina (ATP, Teknova cat. # A0220), PIP3 nativo (1,2-dioctanoílo-sn-glicero-3-[fosfoinositol-3,4,5-trifosfato], sal de tetra-amonio (Avanti Polar Lipids, 850186P), sulfóxido de dimetilo (DMSO) (Sigma, 472301).

El regulador de reacción de cinasa PI3 se preparó mediante la dilución del suministro de 1:4 con agua desionizada. Se agregó DTT recién preparado en una concentración final de 5 mM en el día del uso. La adición de la enzima y la incubación previa del compuesto se iniciaron mediante la adición de 2.5 microlitros de PI3K (en dos veces su concentración final) en regulador de reacción 1X a todos los pozos, utilizando un Multidrop Combi. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 2.5 microlitros de solución de sustrato 2X (PIP2 y ATP en regulador de reacción 1X) utilizando un Multidrop Combi. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora. Las reacciones se apagaron mediante la adición de 2.5 microlitros de solución de paro (paro A y paro B previamente mezclados en una proporción de 5:1, respectivamente) a todos los pozos, utilizando el Multidrop Combi. Las reacciones apagadas se procesaron entonces para detectar la formación del producto mediante la adición de 2.5 microlitros de solución de detección a

todos los pozos, utilizando el Multidrop Combi (mezcla de detección C, mezcla de detección A, y mezcla de detección B combinadas entre sí en una proporción de 18:1:1, es decir: para un volumen total de 6,000 microlitros, se mezclan 5,400 microlitros de mezcla de detección C, 300 microlitros de
5 mezcla de detección A, y 300 microlitros de mezcla de detección B. Nota: esta solución se debe preparar 2 horas antes de usarse). En seguida de una hora de incubación en la oscuridad, la señal de HTRF se midió en el aparato del lector de placas Envision para una excitación de 330 nanómetros y una
10 detección de emisión doble a 620 nanómetros (Eu), y 665 nanómetros (APC).

La pérdida de la señal de HTRF se debe al desplazamiento del PIP3 biotinilado desde el dominio PH mediante la conversión de PIP2 a PIP3 dependiente de la PI3K. Esta pérdida de señal no es lineal con respecto tanto al producto creciente como al tiempo. Esta detección no lineal impactará a la
15 precisión de los cálculos de la IC_{50} ; por consiguiente, existe una necesidad de un factor de corrección para obtener valores IC_{50} más precisos. Esta corrección se deriva de los estándares del ensayo en los pozos de las columnas 6 y 18 de la placa de ensayo.

Todos los datos se calcularon utilizando la proporción de
20 fluorescencia del aceptor (APC) al donador (Europio) en cada pozo de la placa de ensayo. El porcentaje de inhibición para la concentración de cada compuesto se calculó como sigue: % inhibición = $100 * (\text{proporción de fluorescencia} - \text{CtrlB}) / (\text{CtrlA} - \text{CtrlB})$, en donde CtrlA = (-) reacción de cinasa
25 PI3, y CtrlB = cinasa PI3 + DMSO.

Entonces se calculó una IC_{50} ajustando los datos del porcentaje de inhibición a la ecuación: $\% \text{ inhibición} = \text{min} + (\text{max}-\text{min}) / (1 + ([\text{inhibidor}] / IC_{50})^n)$, en donde min es el porcentaje de inhibición sin inhibidor (típicamente el 0 por ciento), max es la señal en el control de enzima (-), y n es la pendiente de Hill (típicamente 1). Finalmente, la IC_{50} se convirtió hasta la pIC_{50} ($pIC_{50} = -\log(IC_{50})$), y el valor de pIC_{50} se corrigió utilizando controles de placa y la siguiente ecuación:

$pIC_{50} \text{ (corregida)} = pIC_{50} \text{ (observada)} + \log_{10}((\text{CtrlA}-\text{CtrlB})/(\text{CtrlB}-\text{CtrlC}))$, en donde CtrlA y CtrlB son como se definen anteriormente, y CtrlC = 10 μ M PI(3,4,5)P3, 100 por ciento de desplazamiento de PI(3,4,5)P3 biotinilado.

Los compuestos enlistados en la Tabla 1 se probaron en términos generales de conformidad con los ensayos descritos en la presente. La Tabla 1 enlista los valores pIC_{50} ya sea para una prueba experimental o para un promedio de dos o más pruebas experimentales con los Ejemplos mostrados.

Tabla 1

Ejemplo #	MW	PI3KB pIC_{50} Promedio
3	414.51	6.7

	Ejemplo #	MW	PI3KB PIC₅₀ Promedio
5	5	373.46	8.8
	11	401.51	8.7
	13	420.34	8.1
10	14	406.32	8.5
	15	375.45	9.0
	17	389.48	8.6
	18	408.31	8.0
15	20	401.47	8.2
	22	420.30	7.8
	25	424.51	9.6
20	31	433.43	8.2
	32	401.30	7.9
	35	402.46	7.2

	Ejemplo #	MW	PI3KB PIC₅₀ Promedio
5	38	420.30	7.0
	39	456.48	9.2
	41	399.50	8.8
10	43	419.45	8.3
	50	455.44	8.9
	53	453.85	9.3
	54	486.42	8.6
15	58	425.50	8.2
	59	399.88	8.2
	63	468.32	9.0
20	70	469.42	9.7
	72	435.86	8.8
25	73	407.50	7.6

Ensayos celulares – Ensayo de inhibición del crecimiento celular en PTEN de tipo silvestre o en líneas celulares tumorales deficientes en PTEN

5 Veintidós homólogos de fosfatasa y tensina (PTEN) de tipo silvestre
o líneas celulares tumorales deficientes en PTEN se cultivaron en términos
generales de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el proveedor
del cultivo celular American Type Culture Collection, Manassas, VA, con
suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento en CO₂ al 5 por ciento y a 37°C. Las
10 células se sembraron en ya sea un matraz T-75 o bien T-175, de 3 a 4 días
antes de aplicarse en una placa de ensayo de 96 pozos, de tal manera que
los matraces fueran de aproximadamente el 70 al 80 por ciento confluentes al
tiempo de la cosecha. Las células se cosecharon utilizando el 0.25 por ciento
de tripsina-EDTA (Invitrogen #25200056). Se utilizó el teñido de exclusión de
15 azul de tripano para determinar el número de células.

Las células viables se aplicaron en placas transparentes de 96
pozos de fondo plano (BD #353075) bajo condiciones independientes del
anclaje en 2,000 a 10,000 células por pozo, dependiendo de la línea celular.
20 Para generar condiciones de crecimiento independientes del anclaje, se hizo
una solución de suministro de agar al 5 por ciento en agua, y se pasó por
autoclave para fundirse y esterilizarse. A partir de la solución de agar al 5 por
ciento, se hizo una solución de agar al 0.6 por ciento/medio + suero bovino
fetal (FBS) al 10 por ciento, para generar una capa inferior de agar en las
25 placas, para prevenir la adhesión de las células. Se agregaron setenta y

cinco microlitros por pozo de la solución de agar al 0.6 por ciento - medio a las placas. Después de la solidificación, se hizo una solución de 266,870 a 1, 334,022 células (dependiendo de la línea celular) en 10 mililitros de agar al 0.3 por ciento / medio + suero bovino fetal al 10 por ciento y se agregaron 75 microlitros de la suspensión de células/medio/agar a las placas. Después de que se solidificó la capa de células, se agregaron 50 microlitros del medio + suero bovino fetal al 10 por ciento a la parte superior de las células. Una solución de Brij 35 al 0.3 por ciento (Sigma B4184) en el medio + suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento, se agregó a la columna 12 como un control de sustracción del fondo. Las células se incubaron durante la noche en CO₂ al 5 por ciento y a 37°C. Al día siguiente, una placa de las células se procesó en el momento de la adición del compuesto para cuantificar el número inicial de células (T = 0 ó T₀).

Para generar las placas de titulación del compuesto, se diluyeron 15 microlitros de una solución 2 mM ó 20 microlitros de una solución 20 mM del compuesto del Ejemplo 31 en una placa de 96 pozos de polipropileno de fondo transparente (BD #351190) utilizando una titulación de 10 puntos, 3 veces o una titulación de 20 puntos, 2 veces, respectivamente. Se agregaron trescientos microlitros del medio a las diluciones de los compuestos. Se agregaron diez microlitros por pozo de las diluciones en serie a las células, y las placas se incubaron durante 6 días en CO₂ al 5 por ciento y a 37°C. La concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) en todos los pozos fue del 0.15 por ciento y la concentración final más alta del compuesto del

Ejemplo 31 fue de 3.7 μM o de 30.7 μM .

En seguida de los 6 días de incubación, se agregaron 20 microlitros de Alamar Blue (Invitrogen #DAL1100) a las células, se incubaron en CO_2 al 5 por ciento y a 37°C durante 6 horas, y las placas se leyeron en un Spectramax (Gemini EM) a 530 nanómetros (excitación), y a 590 nanómetros (emisión) con el auto-corte deshabilitado. Para el análisis de las curvas de respuesta a la dosis de inhibición del crecimiento celular, los datos se graficaron como el porcentaje de las muestras de control tratadas con sulfóxido de dimetilo (DMSO) (las muestras en sulfóxido de dimetilo (DMSO) se establecieron en el 100 por ciento). Se determinó la respuesta celular para el compuesto del Ejemplo 31 y los compuestos de control mediante un ajuste de la respuesta a la concentración con un ajuste de curva de 4 parámetros utilizando el software XLfit y determinando la concentración que inhibe el 50 por ciento de la ventana de $Y_{\text{max}}-Y_{\text{min}}$ (EC_{50}). La EC_{50} es el punto medio de la ventana de efecto del compuesto activo (entre la planicie de Y_{max} y la planicie de Y_{min} del compuesto), Y representa la concentración del compuesto del Ejemplo 31, en donde se observa el 50 por ciento de su máximo efecto. Se sustrajeron los valores de los pozos que contenían el 0.3 por ciento de Brij 35 (bajo condiciones independientes del anclaje) de todas las muestras para la corrección del fondo.

Los resultados mostrados en la Tabla 2 demuestran que múltiples líneas celulares con pérdida del supresor de tumor PTEN fueron sensibles, mientras que relativamente pocas líneas celulares tumorales de PTEN de

tipo silvestre fueron sensibles.

Tabla 2

Ensayo de crecimiento tumoral en agar blando independiente del anclaje						
Línea celular	Origen	Tipo	PTEN Mutación / Estado de número de copias	PTEN Análisis Western	Compuesto	
					EC ₅₀ (nM) ± DesvEst	Ymin ± DesvEst
BT549	mama	carcinoma	p.V275fs*1	Ninguna proteína	7 ± 2	52 ± 7
WM-115	piel	melanoma	p.165fs*	Ninguna proteína	8 ± 3	54 ± 14
C32	piel	melanoma	p.55fs*	Ninguna proteína	8 ± 2	20 ± 14
SW1783	CNS	glioblastoma	p.R ₂₃₃ *	Ninguna proteína	10 ± 3	69 ± 4

Ensayo de crecimiento tumoral en agar blando independiente del anclaje						
Línea celular	Origen	Tipo	PTEN Mutación / Estado de número de copias	PTEN Análisis Western	Compuesto	
					EC ₅₀ (nM) ± DesvEst	Ymin ± DesvEst
UM-UC-3	vejiga	transicional	Pérdida	Ninguna proteína	10 ± 8	83 ± 29
SW1088	CNS	glioblastoma	Pérdida	Ninguna proteína	12 ± 6	36 ± 8
H4	CNS	glioblastoma	Pérdida	Ninguna proteína	12 ± 8	55 ± 18
CHL-1	piel	melanoma	Tipo silvestre	Proteína	14 ± 6	82 ± 2
UACC-62	piel	melanoma	p.P248fs*5	Ninguna proteína	23 ± 27	76 ± 18
HCC1937 7	mama	carcinoma	Pérdida	Ninguna proteína	24 ± 8	67 ± 8

Ensayo de crecimiento tumoral en agar blando independiente del anclaje							
5	Línea celular	Origen	Tipo	PTEN Mutación / Estado de número de copias	PTEN Análisis Western	Compuesto	
						EC ₅₀ (nM) ± DesvEst	Ymin ± DesvEst
10	PC-3	próstata	carcinoma	Pérdida	Ninguna proteína	27 ± 12	82 ± 13
	HCC70	mama	carcinoma	p.F90fs*9	Ninguna proteína	53 ± 21	27 ± 8
15	MDA-MB-468	mama	carcinoma	p.?, L70Fs*7	Ninguna proteína	89 ± 55	44 ± 6
	HCC1395	mama	carcinoma	p.N212fs*3	Ninguna proteína	11 ± 53 4	26 ± 9
20	U-87MG	CNS	glioblastoma	p.?	Ninguna proteína	29 ± 277 75 1	34 ± 18
	BT474	mama	carcinoma	Tipo silvestre	Proteína	33 ± 868 60	75 ± 3
25							

Ensayo de crecimiento tumoral en agar blando independiente del anclaje						
Línea celular	Origen	Tipo	PTEN Mutación / Estado de número de copias	PTEN Análisis Western	Compuesto	
					EC ₅₀ (nM) ± DesvEst	Ymin ± DesvEst
U251	CNS	glioblastoma	p.E242fs*15	Ninguna proteína	18 99 ± 6 862 5	80 ± 17
HCC1954	mama	carcinoma	Tipo silvestre	Proteína	>30 722	>80
Colo205	colon	carcinoma	Tipo silvestre	ND	>30 722	>80
HCT-116	colon	carcinoma	Tipo silvestre	ND	>30 722	>80
SKOV-3	ovario	adeno-carcinoma	Tipo silvestre	ND	>30 722	>80

Ensayo de crecimiento tumoral en agar blando independiente del anclaje						
Línea celular	Origen	Tipo	PTEN Mutación / Estado de número de copias	PTEN Análisis Western	Compuesto	
					EC ₅₀ (nM) ± DesvEst	Ymin ± DesvEst
LOXIMVI	piel	melanoma	Tipo silvestre	Proteína	>30 722	>90

p.? indica una mutación del sitio de empalme

Experimentos *In Vivo*

Inhibición de tumor dependiente de la dosis

La actividad del compuesto del Ejemplo 31 se evaluó *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón contra PC-3 (línea celular de carcinoma de próstata que codifica una proteína deficiente en PTEN). Los ratones portadores de tumor PC-3 se generaron mediante la inyección de 2.5×10^6 células PC-3 suspendidas a 1:1 en Matrigel subcutáneamente en el flanco de ratones sin pelo hembras (Charles River – Wilmington; raza Crl: CD-1-Foxn1). A un conjunto de ratones, cada uno de aproximadamente 19 semanas de edad, se les implantaron las células para las dosis de 100, 30, y 10 miligramos/kilogramo, y a otro conjunto de ratones, cada uno de

aproximadamente 11 semanas de edad, se les implantaron las células para las dosis de 10, 3, y 1 miligramo/kilogramo.

5 Se seleccionaron aleatoriamente los ratones portadores de xenoinjertos PC-3 en grupos de dosificación de $n = 8$ basándose en el volumen del tumor, a los 29 (100, 30, y 10 miligramos/kilogramo) o a los 28 (1, 3, 10 miligramos/kilogramo) días después de que se implantaron las células tumorales. El tratamiento de los ratones comenzó al día siguiente, y continuó durante 21 días. Los ratones recibieron una intubación oral forzada con el compuesto o con el vehículo en 10 mililitros/kilogramo una vez al día.

10 El crecimiento tumoral se midió dos veces por semana en dos dimensiones con calibradores vernier; la dimensión más larga se definió como la longitud (l), y la anchura (w) se midió perpendicular a la longitud. Los volúmenes tumorales (V) se calcularon utilizando la siguiente ecuación: $V = (1/2)lw^2$. Se utilizaron los promedios de los volúmenes tumorales para comparar los grupos de tratamiento. La enfermedad estable para este estudio se define como un volumen de tumor que, durante el curso del tratamiento con el compuesto, no aumenta ni disminuye sustancialmente, sino que sigue siendo similar al volumen antes del tratamiento con el fármaco, comparándose con el tratado con vehículo, en donde el volumen del tumor continúa aumentando durante el curso del estudio. La demora del crecimiento tumoral se define como el volumen del tumor que se reduce durante el curso del tratamiento con el compuesto en relación con el volumen del tumor tratado con vehículo.

15

20

25

Los resultados demostraron que el tratamiento de los ratones sin pelo hembras portadores de xenoinjertos de próstata PC-3, con 10, 30, y 100 miligramos/kilogramo del compuesto del Ejemplo 31 durante 21 días, dio como resultado la enfermedad estable con las dosis de 1 y 3 miligramos/kilogramo, dando como resultado la demora del crecimiento tumoral en relación con el vehículo durante el período de dosificación.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluó la actividad del compuesto del Ejemplo 31 *in vivo* en el modelo de xenoinjerto de ratón contra PC-3 (línea celular de carcinoma de próstata que codifica una proteína deficiente en PTEN). Los ratones sin pelo hembras (Charles River Laboratories, Wilmington, DE; raza CD-1-Foxn1, de aproximadamente 6 semanas de edad) se inyectaron subcutáneamente con 2 millones de células PC-3 (human próstata carcinoma) mezcladas a 1:1 con Matrigel en el flanco. Los tumores se dejaron crecer durante aproximadamente 5 semanas.

A los ratones portadores de xenoinjertos de PC-3 se les administraron 3 miligramos/kilogramo del compuesto del Ejemplo 31 ó 10 miligramos/kilogramo del compuesto del Ejemplo 31, y se eutanizaron utilizando dióxido de carbono después de 1, 2, 4, 6, 8, 10, y 24 horas (n = 3 ratones/tratamiento/punto del tiempo); a 3 ratones adicionales portadores de xenoinjertos de PC-3 se les administró el vehículo, y se eutanizaron después de 2 horas. El tumor se cortó para separarse. La mitad de de cada tumor se procesó inmediatamente mediante Medicon (BD Catálogo # 340592) en 1

mililitro de regulador de lisis Meso-Scale Discovery (MSD) con inhibidores de proteasa (cóctel de proteasa Complete Roche, cat# 04 693 116 001), e inhibidores de fosfatasa (Sigma, cat # P2850 y P-5726) durante 30 a 60 segundos, y se transfirieron a tubos Eppendorf de 1.5 mililitros. Los tubos permanecieron sobre hielo húmedo hasta que se centrifugaron durante 10 minutos a 4°C a la máxima velocidad en un centrífugo refrigerado de mesa.

Los lisados tumorales se diluyeron en serie en placas de polipropileno de 96 pozos sobre hielo húmedo. Los lisados (150 microlitros) se cargaron en la fila 1; las filas 2 a 12 se cargaron con 75 microlitros de regulador de lisis Complete Meso Scale Discovery (MSD) (suministrado en el kit MSD kit; # K15100D-3). Las muestras se diluyeron en serie 2 veces a través de la placa, mediante la transferencia en secuencia de 75 microlitros a través del pozo 11; La fila 12 contenía regulador de lisis solamente. Las placas de ensayo MSD Multi-Spot (kit de lisado celular integral: Fosfo(seR₄73), Ensayo de AKT Total, catálogo # K15100D-3) se bloquearon con 150 microlitros del Bloqueador A al 3 por ciento durante la noche a 4°C con agitación antes de lavarse 4 veces con 200 microlitros de regulador de lavado MSD Tris. Cincuenta microlitros de los lisados diluidos en serie se pasaron por pipeta sobre las placas MSD bloqueadas, se cubrieron, y se incubaron durante la noche a 4°C con agitación. Las placas se lavaron con regulador Tris como antes. Se agregó el anticuerpo de detección (25 microlitros/pozo) en una concentración final de 10 nM en 1 mililitro de Bloqueador A, y 2 mililitros de regulador de lavado Tris, y se incubó durante 1

hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron como se describe anteriormente, antes de la adición de 150 microlitros de regulador de lectura MSD, y se leyeron inmediatamente en un lector de placas MSD 6000. Todo el trabajo se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) (Comité de Cuidado y Uso de Animales Institucionales) PA0079 y PA0271.

Se promediaron los controles no lisados de la columna 12 y se utilizaron como el fondo para sustraerse de todos los pozos. P/T AKT se calculó como se muestra: (señal de fosfo AKT(SeR₄73)) / [(señal de fosfo AKT(SeR₄73)) + (señal de AKT total)]. Los valores de tres puntos de cada fila de muestras diluidas identificadas por estar en el intervalo de detección lineal se promediaron para representar el valor P/T AKT de cada muestra de tumor. Se determinaron los promedios y las desviaciones estándares del valor P/T AKT para cada grupo de 3 ratones. El porcentaje de inhibición se calculó para cada grupo como sigue: $100 - [(valor\ P/T\ AKT\ de\ muestra) / (valor\ P/T\ AKT\ de\ vehículo)] * 100$.

El compuesto del Ejemplo 31 exhibió una inhibición dependiente de la dosis del marcador farmacodinámico pAKT (pAKT/tAKT).

Referencias adicionales:

Los compuestos de la presente invención también se pueden probar para determinar su actividad inhibidora en PI3K α , PI3K δ , PI3K β y PI3K γ de acuerdo con La Publicación de Patente Internacional Número WO2009/039140.

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de la cinasa PI3 en mamíferos, en particular en seres humanos, que los necesiten.

5 La presente invención, por consiguiente, proporciona un método para el tratamiento de las enfermedades asociadas con la inhibición de la cinasa PI3, en particular: trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales, acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del
10 esperma, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares, y otras condiciones que requieran de la modulación/inhibición de la cinasa PI3, el cual comprende administrar un compuesto efectivo de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o pro-fármaco del mismo.

15 Los compuestos de la fórmula (I) también proporcionan un método para el tratamiento de los estados de enfermedad anteriormente indicados, debido a su capacidad para actuar como inhibidores de PI3. El fármaco se puede administrar a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero no limitándose a, intravenosa, intramuscular,
20 oral, subcutánea, intradérmica, y parenteral.

Composición de Cápsula de Ejemplo

Se produce una forma de dosificación oral para administrar la presente invención, llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas
25 convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la

siguiente Tabla 3.

Tabla 3

5	<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
	Compuesto del Ejemplo 1	25 mg
	Lactosa	55 mg
10	Talco	16 mg
	Estearato de magnesio	4 mg

Composición Parenteral Inyectable de Ejemplo

15 Se produce una forma inyectable para administrar la presente invención, agitando el 1.5 por ciento en peso del compuesto del Ejemplo 1 en el 10 por ciento por volumen de propilenglicol en agua.

Composición de Tableta de Ejemplo

20 Se mezclan sacarosa, dihidrato de sulfato de calcio, y un inhibidor de PI3K, como se muestran en la siguiente Tabla 4, y se granulan en las proporciones mostradas, con una solución de gelatina al 10 por ciento. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco, y el ácido esteárico; se tamizan y se comprimen en una tableta.

25

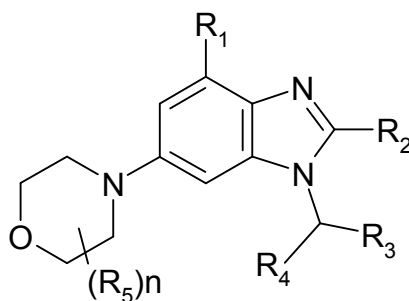
Tabla 4

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Compuesto del Ejemplo 1	20 mg
Dihidrato de sulfato de calcio	30 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0.5 mg

Aunque las modalidades preferidas de la invención se ilustran anteriormente, se debe entender que la invención no está limitada a las instrucciones precisas dadas a conocer en la presente, y que se reserva el derecho a todas las modificaciones que queden dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R_1 se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, -CN, -NH₂, -NHC(O)Ra, -NHSO₂Ra, -CO₂H, -CO₂Ra, -CONHRb, -CONH₂, -CH₂OH, y heteroarilo, en donde el heteroarilo puede estar sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R_2 se selecciona de entre H, -NHRa, alcoxilo, halógeno, -CF₃, -CHF₂, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R_3 se selecciona de entre arilo y heteroarilo, en donde este arilo o heteroarilo puede estar sustituido por uno a tres R_c;

R_4 se selecciona de entre H o Ra;

cada R_5 se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada Ra se selecciona independientemente de entre alquilo

de 1 a 3 átomos de carbono;

Rb se selecciona de entre H, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y SO₂Me;

5 cada Rc se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, -CF₃, e hidroxilo; y

n es de 0 a 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

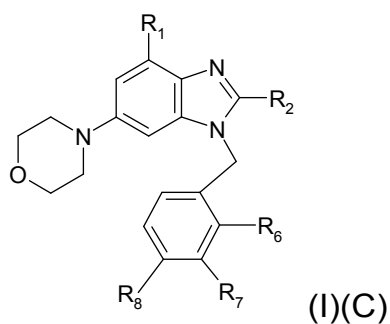
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el heteroarilo
10 de R₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en: pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2,
en donde el arilo o heteroarilo de R₃ se seleccionan de
entre fenilo, naftilo, benzo-tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y quinazolinilo.

15 4. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada Rc es independientemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, F o Cl, y n es 0.

5. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada
20 Rc es independientemente CF₃ o F, y n es 0.

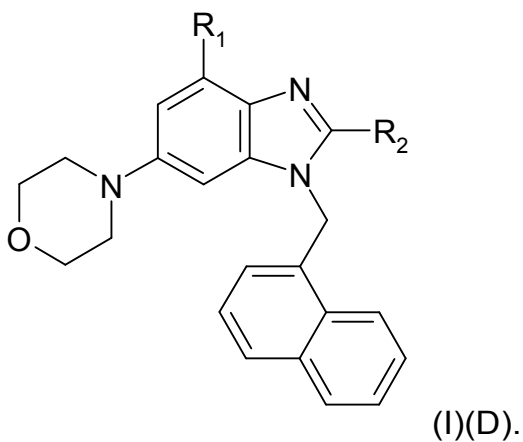
6. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, el cual tiene la
fórmula (I)(C):



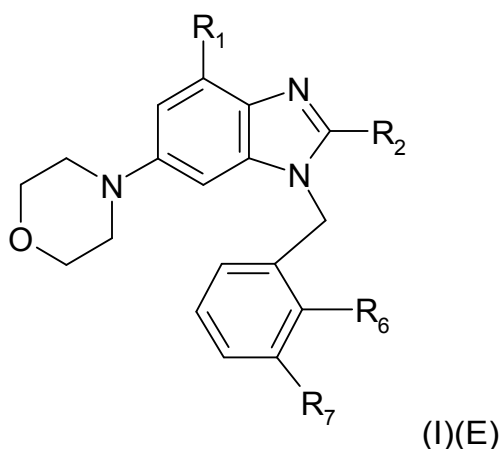
en donde:

cada uno de R₆, R₇, y R₈ se selecciona independientemente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, -CF₃, e hidroxilo, o R₆ y R₇ se combinan para formar un arilo o heteroarilo bi-cíclico, o R₇ y R₈ se combinan para formar un arilo o heteroarilo bi-cíclico;

7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, el cual tiene la fórmula (I)(D):



8. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, el cual tiene la fórmula (I)(E):



en donde:

cada uno de R_6 y R_7 se selecciona independiente-mente de entre alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, $-CF_3$, e hidroxilo.

9. Un compuesto seleccionado a partir de:

2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol,

2-etil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-ol,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(1-metil-etil)-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-ol,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-ol,

4-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol,

2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol,

ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

5 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-etil-4-fluoro-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol,

10 ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-pirazol-5-il)-1H-bencimidazol,

15 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

20 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carbonitrilo,

25 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carbonitrilo,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

5 morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(2-fluoro-3-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-

1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-

10 bencimidazol-4-carboxamida,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-(1H-

1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(5-quinolinil-metil)-1H-

bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

15 ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(5-quinolinil-metil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(2-naftalenil-metil)-1H-

20

bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(3,4-dicloro-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

25 morfolinil)-4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-bencimidazol,

2-metil-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol,

1-[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-etanona,

5

[2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol,

2-metil-N-(metil-sulfonil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

10

5-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de metilo,

1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

15

ácido 1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

20

1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

25

6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-2-(trifluoro-metil)-1H-

bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-(trifluoro-metil)-

1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-morfolinil)-4-

5

(1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-2-

(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-

10

triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-4-(1H-1,2,4-

triazol-3-il)-2-(trifluoro-metil)-1H-bencimidazol,

2-metil-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-4-(1H-tetrazol-5-

il)-1H-bencimidazol,

15

[2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

morfolinil)-1H-bencimidazol-4-il]-metanol,

ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-

1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 2-metil-1-[(2-metil-fenil)-metil]-6-(4-morfolinil)-1H-

20

bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de etilo,

4-bromo-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

25

4-bromo-2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-

(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

morfolinil)-4-(1,3-oxazol-2-il)-1H-bencimidazol,

2-cloro-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-carboxilato de

5 metilo,

2-cloro-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo,

ácido 2-cloro-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-

10 morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2-(difluoro-metil)-5-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-7-

carboxilato de metilo,

ácido 2-(difluoro-metil)-6-(4-morfolinil)-1-(1-naftalenil-metil)-

1H-bencimidazol-4-carboxílico,

15 ácido 2-(difluoro-metil)-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-

metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(2,3-dicloro-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-

morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(3-cloro-2-metil-fenil)-metil]-2-(difluoro-metil)-6-(4-

20 morfolinil)-1H-bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-(1-benzotien-7-il-metil)-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(2,3-dimetil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-1H-

25 bencimidazol-4-carboxílico,

ácido 1-[(3-fluoro-2-metil-fenil)-metil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-
1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2,4-dimetil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-
morfolinil)-1H-bencimidazol,

5

ácido 1-[1-(3-cloro-2-metil-fenil)-etil]-2-metil-6-(4-morfolinil)-
1H-bencimidazol-4-carboxílico,

2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-6-(4-
morfolinil)-4-(1,3-tiazol-2-il)-1H-bencimidazol,

10

4-(2-furanil)-2-metil-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-metil]-
6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol, y

2-metil-4-[(metiloxi)-metil]-1-[[2-metil-3-(trifluoro-metil)-fenil]-
metil]-6-(4-morfolinil)-1H-bencimidazol,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

10. Un método para el tratamiento de un neoplasma
susceptible en un mamífero que lo necesite, comprendiendo este método,
administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

20

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el
neoplasma susceptible mencionado es un neoplasma deficiente en PTEN
seleccionado de entre gliomas de cerebro, glioblastomas, leucemias,
síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de
Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer
colo-rectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma,

25

ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, 5
 cáncer de tiroides, leucemia de células-T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia aguda de células-T linfoblásticas, plasmacitoma, leucemia 10
 macrocelular inmunoblástica, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células-T linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de 15
 vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), y cáncer 20
 testicular.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el neoplasma deficiente en PTEN mencionado se selecciona de entre cáncer de próstata refractario a hormonas, cáncer pulmonar no microcelular, cáncer endometrial, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer 25
 de mama, incluyendo cáncer de mama negativo para Trip, y glioma.

13. El método de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12, en donde el mamífero mencionado es un ser humano.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizarse en terapia.

5 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizarse en el tratamiento de un neoplasma deficiente en PTEN susceptible seleccionado de entre gliomas de cerebro, glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de
10 Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colo-rectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer
15 pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia de células-T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia aguda de células-T linfoblásticas,
20 plasmacitoma, leucemia macrocelular inmunoblástica, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de
25 células-T linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma,

cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), y cáncer testicular.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma deficiente en PTEN susceptible seleccionado de entre gliomas de cerebro, glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colo-rectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, endimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia de células-T linfoblásticas, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia aguda de células-T linfoblásticas, plasmacitoma, leucemia macrocelular inmunoblástica, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma

maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células-T
linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de
vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial,
cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas
5 salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer
bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), y cáncer
testicular en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano) que lo necesite.

10

15

20

25

PCT/US2011/052857

Sheet No.

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
 The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2011/052857

GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Junya Qu, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated October 4, 2011

Ralph A. Rivero, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated October 4, 2011

Robert Sanchez, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated October 4, 2011

Rosanna Tedesco, c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Dept., 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, to GLAXOSMITHKLINE LLC, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 dated October 4, 2011

Assignment recordation date October 14, 2011 at Reel/Frame 027065/0072

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)
 the request form

See Notes to

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 43/52	
(22) Fecha de solicitud: 08-04-13		(71) Solicitante(s): GLAXOSMITHKLINE LLC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/390,314 61/528,397	(32) Fecha 06-10-10 29-08-11	(33) País US US
		(72) Inventor(es): QU, Junya; RIVERO, Ralph; SANCHEZ, Robert y TEDESCO, Rosanna.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 06-05-13	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 12-04-12	
	Fecha de presentación de la solicitud: 23-09-11	No. publicación: WO 2012/047538 A1	
	No. de solicitud: PCT/US2011/052857		
(54) Titulo: “DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL COMO INHIBIDORES DE CINASA PI3”			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Esta invención se refiere al uso de derivados de bencimidazol para la modulación, notoriamente la inhibición, de la actividad o de la función de la familia de cinasa de fosfoinositida 3' OH (posteriormente en la presente las cinasas PI3), adecuadamente, PI3K α , PI3K δ , PI3K β , y/o PI3K γ . Adecuadamente, la presente invención se refiere al uso de bencimidazoles en el tratamiento de uno o más estados de enfermedad seleccionados de entre: trastornos autoinmunológicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, falla de múltiples órganos, enfermedades renales, acumulación de plaquetas, cáncer, movilidad del esperma, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, y lesiones pulmonares. De una manera más adecuada, la presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol selectivos de PI3K β para el tratamiento de cáncer.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos derivados de benzimidazol con actividad inhibitoria de cinasa de fosfoinositida 3' OH (cinasa PI3).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: J. SCOTT YOUNG
C/O GLAXOSMITHKLINE
FIVE MOORE DRIVE, P. O. BOX 13398
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07 FEB 2012

Applicant's or agent's file reference
PU64370WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 11/52857

International filing date (day/month/year)

23 September 2011 (23.09.2011)

Priority date (day/month/year)

06 October 2010 (06.10.2010)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 43/52; A61K 31/4164 (2012.01)
USPC - 514/393-394

Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

22 January 2012 (22.01.2012)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US 11/52857

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43 *bis*.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/52857

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 4-8 and 10-16

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 4-8 and 10-16 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 4-8 and 10-16 are improper multiple dependent claims because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4-8 and 10-16

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing: the applicant did not, within the prescribed time limit

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 11/52857

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>2, 9</u>	YES
	Claims	<u>1, 3</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>none</u>	YES
	Claims	<u>1-3, 9</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-3, 9</u>	YES
	Claims	<u>none</u>	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1 and 3 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2007/0066606 A1 to Stahle et al. (hereinafter 'Stahle').

As per claim 1 and 3, the compound of Formula (I) (para [0035]) in Stahle discloses the compound of Formula (I) in application, wherein (application): R1 is H, R2 is NH2, R4 is H, R3 is an aryl (claim 1) or a phenyl (claim 3), n is 0; (Stahle): R1 is at 6 position of benzimidazole ring, and is a R denoted as Het which is further denoted as a monocyclic heterocycle having 1 to 4 N, O (abstract; para [0036]-[0037], [0041]).

Claim 2 and 9 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Stahle in view of US 7,223,757 B2 to Wittman et al. (hereinafter 'Wittman').

As per claim 2, the compounds listed in claim 2 are analogues of the compounds of Formula (I) in Stahle, wherein: (Stahle): R1 is at 6 position of benzimidazole ring, and is a R denoted as Het which is further denoted as a monocyclic heterocycle having 1 to 4 N, O (para [0036]-[0037], and [0041]). Stahle does not disclose the compounds of claim 1 wherein the heteroaryl of R1 is selected from the group consisting of: pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl and imidazolyl. However, Wittman discloses analogous compounds of Formula (I) wherein: (Wittman): R5 represents heteroaryl group (col 2, ln 30) which includes pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, and thiazolyl (col 12, ln 15-16). It would have been obvious to one skilled in the art to modify the compounds of Stahle as disclosed by Wittman because both references are directed to benzoimidazoles useful as tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancer (Wittman: abstract; Stahle: abstract). While the kinase targets of Stahle and Wittman are not the same as those disclosed in the subject application, it would be expected that in the treatment of cancer several kinase targets would be impinged by the compounds so derived (Stahle: para [0002]). Thus, it would be expected that the derived compounds would have increased efficacy in the treatment of cancer, tumors and other proliferative disorders.

As per claim 9, see the discussion of claim 2 above. While neither Stahle nor Wittman specifically discloses the compounds as listed in claim 9, it would have been obvious to one skilled in the art to make such compounds because both references are directed to benzoimidazoles useful as tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancer (Wittman: abstract; Stahle: abstract).

Claims 1-3 and 9 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 00145/09 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 2 de diciembre de 2009 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, C.C. 25.965 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE
DEPARTAMENTO DEL SECRETARIO DE ESTADO

Sello del Estado de Carolina del Norte con escudo en el centro
Mayo 20, 1775-abril 12 1776

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.

2009 ENE -5 16-27

APOSTILLA

(Convención de la Haya 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este Documento Público
ha sido firmado por PATRICIA WILSON
3. actuando en su condición de NOTARIO PÚBLICO, LA COMISIÓN EXPIRA
12/7/2013
4. lleva el sello/estampilla de CONDADO DE ORANGE, CAROLINA DEL
NORTE

CON FIRMAS APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
004334

CERTIFICADO

5. en Raleigh, Carolina del Norte
6. el DÍA 16 DE DICIEMBRE DE 2009
7. por el Secretario de Estado o Secretario de Estado Delegado, Estado de
Carolina del Norte
8. No. 31614
9. Sello/Estampilla
10. Firma

Sello del Estado de Carolina del Norte

Por: (Firmado)

GABRIEL RICAURTE ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981

Departamento de Estado, abril 12, 1776
con Escudo en el Centro

Haley Haynes
Secretario de Estado Delegado

Elaine L. Marshall

Secretario de Estado

===

Documento de poder bilingüe inglés, español otorgado el 9 de diciembre de 2009 por Alan Scrivner, de GLAXOSMITHKLINE LLC a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

(Firmado)

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL OTRO LADO

===

Sello Notarial: PATRICIA WILSON, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE ORANGE, NC.

(Firmado)

PATRICIA WILSON, Mí comisión expira el 12/2013.

El anterior sello de caucho aparece en la certificación notarial firmada el 9 de diciembre de 2009, en la que se acredita la comparecencia de Alan Scrivner, en su carácter de Apoderado de GLAXOSMITHKLINE LLC.

==

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: \$ 38.000,00

GABRIEL HIDALGO DE ECHEVERRÍA
TRADUCTOR OFICIAL
RES. 3987 Ministerio de Justicia
de agosto 17 de 1981


2

STATE OF NORTH CAROLINA



Department of The
Secretary of State

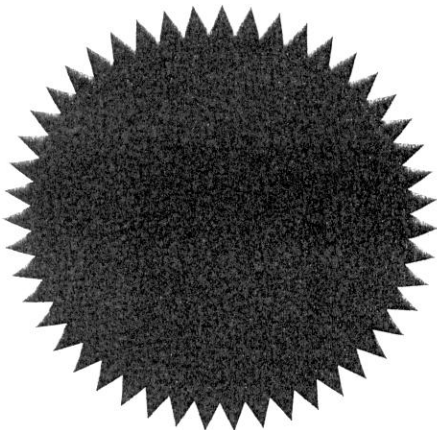
APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by PATRICIA WILSON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
COMMISSION EXPIRES 12/7/2013
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF ORANGE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 16TH DAY OF DECEMBER, 2009
7. by Secretary of State or Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 31614
9. Seal/Stamp
10. Signature



By:

Haley Haynes
Haley Haynes
Deputy Secretary of State

Claine J. Marshall

Secretary of State

Los abajo firmados,

GLAXOSMITHKLINE LLC

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, USA.

con domicilio en
One Franklin Plaza, 200 North 16th
Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102
USA.

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned,

GLAXOSMITHKLINE LLC

A corporation organized and existing under the laws of Delaware, USA

domiciled at
One Franklin Plaza, 200 North 16th Street,
Philadelphia, Pennsylvania 19102 USA

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

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

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

Given and signed this 9th day of Dec of 2009.

Signature Alan Scrivner

Name Alan Scrivner

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de North Carolina ss
 Condado de Durham
 Hoy 9 de Diciembre de 2009, compareció
Alan Scrivner, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Abogado
 de GlaxoSmithKline LLC,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware USA,
 , domiciliada en la ciudad de Philadelphia
 Condado de
Philadelphia
 Estado de Pennsylvania, USA,
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
Delaware,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de , con fecha , y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of North Carolina ss
 County of Durham
 On this 9th day of December, 2009
 personally came Alan Scrivner, to me known, and
 known to me to be the person who signed the
 foregoing instrument, who being by me duly sworn
 did depose and say that he is the Attorney
 of GlaxoSmithKline LLC, the company named within,
 a Corporation organized and existing under the laws
 of the State of Delaware, USA,
 domiciled at the City of Philadelphia,
 County of Philadelphia, State of Pennsylvania,
 USA, legally constituted for a period of tenure not yet
 expired, which exercises its corporate purposes
 according to the laws of the State of Delaware; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.
~~The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 Philadelphia, State of Pennsylvania, under date of
 October 27, 2009, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.~~

Patricia Wils

my commission expires! 12/7/13



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 April 2012 (12.04.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/047538 A1

(51) International Patent Classification:

A01N 43/52 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/052857

(22) International Filing Date:

23 September 2011 (23.09.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/390,314	6 October 2010 (06.10.2010)	US
61/528,397	29 August 2011 (29.08.2011)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXOSMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 N. 16th Street, Philadelphia, Pennsylvania 19102 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **QU, Junya** [CN/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **RIVERO, Ralph** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SANCHEZ, Robert** [US/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **TEDESCO, Rosanna** [IT/US]; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, 1250 South Collegeville Road, P. O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US).(74) Agents: **YOUNG, J. Scott** et al.; c/o GlaxoSmithKline, Global Patents Department, Five Moore Drive, P. O. Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS PI3 KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: This invention relates to the use of benzimidazole derivatives for the modulation, notably the inhibition of the activity or function of the phosphoinositide 3' OH kinase family (hereinafter PI3 kinases), suitably, PI3K α , PI3K δ , PI3K β , and/or PI3K γ . Suitably, the present invention relates to the use of benzimidazoles in the treatment of one or more disease states selected from: autoimmune disorders, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, allergy, asthma, pancreatitis, multiorgan failure, kidney diseases, platelet aggregation, cancer, sperm motility, transplantation rejection, graft rejection and lung injuries. More suitably, the present invention relates to PI3K β selective benzimidazoles compounds for treating cancer.

WO 2012/047538 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU64370WO	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 11/52857	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 September 2011 (23.09.2011)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06 October 2010 (06.10.2010)	
Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/52857

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-8 and 10-16
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/52857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A01N 43/52; A61K 31/4164 (2012.01)
 USPC - 514/393-394

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 USPC - 514/393-394

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 USPC: 514/385, 387, 391, 396-398 (see search term below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 PatBase (US, WIPO/PCT, EP, JP, CN, IN, KR, GB, FR, DE, CA, BR, IE, HU, GE, FI, IL, HK, MY, PH), DialogWeb (Medline, INSPEC, Inside conferences, Dissertation Abstract Online), Google Scholar, PubChem, ChemSpider
 Search Terms: benzimidazol*, morpholin*, phosphoinositide 3' OH kinase, PI3 Kinase, naphthalenyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----	US 2007/0066606 A1 (Stahle et al.) 22 March 2007 (22.03.2007) para [0035]-[0037], [0041]	1, 3 ----
Y		2, 9
Y	US 7,223,757 B2 (Wittman et al.) 29 May 2007 (29.05.2007) col 2, ln 25-26, 30; col 12, ln 15-16	2, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2012 (22.01.2012)

Date of mailing of the international search report

07 FEB 2012

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA