



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARI

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-20313

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61P35/00 // A61K31/4184

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 26 de Febrero de 2008

P2008/000014

(SS)

# OLARTERARISBECK

  
Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020313-00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:32:34 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra: 11 PATENTE INI Eje: 378 FASE NACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 246

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000014

### SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta

TP 74.295

**INVENTOR (ES)**  
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/034112

Fecha Agosto 30, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/027950

Fecha Marzo 8, 2007

6

**Título (54)** BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

**Clasificación Internacional (51)** C07D 401/14 A61K31/4184

A61P35/00.

**Prioridad**  
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Agosto 30, 2005

60/713,108

US

Agosto 30, 2005

60/712,539

US

Octubre 27, 2005

60/731,591

US

Febrero 17, 2006

60/774,684

9

Comprobante de pago No. 08-15,422

Fecha

21 de Febrero de 2008

10

**ANEXOS**☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia simple. Ver expediente No. 07-009.933

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

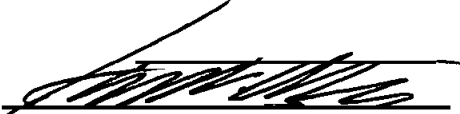
Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

**LISTA DE INVENTORES**

**PCT/US2006/034112**

3

1. **MARTIN DIMITROFF,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
2. **BRIDGET R. MILLER,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
3. **BRADY S. STILLWELL,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
4. **DAVID A. SIESEL,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
5. **TYSON SWIFTNEY,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense

- A
6. **BRIAN DIAZ,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
  7. **DANLIN GU,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
  8. **JONATHAN P. VAN DYCK,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
  9. **DAVID RYCKMAN,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
  10. **DANIEL J. POON,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
  11. **TERESA E. PICK,**  
Novartis Vaccines And Diagnostics Inc.,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097  
Estados Unidos  
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 15,422  
FECHA : FEBRERO 21 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-020313- -00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:32:34 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 246

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| PARTE RAISBECK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 1483221  | 21/02/2008 | 22,239,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

*Nota del traductor:*

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

*Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia N° 12.100.000



*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 8346*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1007

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro

Zayde Chahí  
Jacqueline Chaparr  
José Luis Londoño  
Felipe Mendez  
Simón Salas

Of Counsel  
Guillermo Chahí  
Graciela Mel

## Power of Attorney

## Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

  
Arthur Canonica

  
Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

10

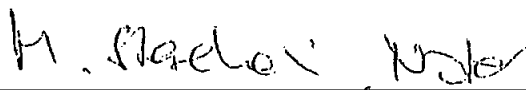
### Attestation

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

  
Dr. Matthias Staehelin, Notary Public  
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),  
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 20. Aug. 2000

5. in Basel (Bâle)

6. on

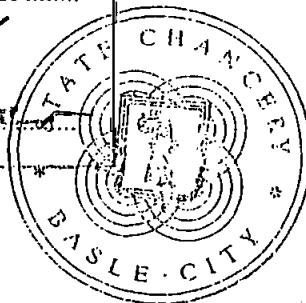
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2007/027950 A1(51) International Patent Classification:  
C07D 401/14 (2006.01).(21) International Application Number:  
PCT/US2006/034112

(22) International Filing Date: 30 August 2006 (30.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

|            |                               |    |
|------------|-------------------------------|----|
| 60/713,108 | 30 August 2005 (30.08.2005)   | US |
| 60/712,539 | 30 August 2005 (30.08.2005)   | US |
| 60/731,591 | 27 October 2005 (27.10.2005)  | US |
| 60/774,684 | 17 February 2006 (17.02.2006) | US |

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVAR-  
TIS AG [CH/CH]; Lichstrasse, 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DIMITROFF, Martin [CA/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). MILLER, Bridget, R. [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). STILLWELL, Brady, S. [—/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). SIESEL, David, A. [—/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). SWIFTNEY, Tyson [—/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). DIAZ, Brian [—/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). GU, Danlin [—/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). VAN DYCK, Jonathan, P. [—/US]; c/o

Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). RYCKMAN, David [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). POON, Daniel, J. [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US). PICK, Teresa, E. [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US).

(74) Agent: SUH, Young, J.; Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., Corporate Intellectual Property R-338, P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

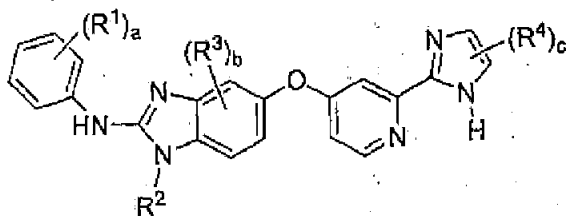
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND METHODS OF PREPARATION



(I)

(57) Abstract: Methods for preparing new substituted benzimidazole compounds having formula (I) useful for treating kinase mediated disorders are provided wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , a, b, and c are defined herein formula (I).

## SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND METHODS OF PREPARATION

## CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the benefit under 35 U.S.C. 119(e) to provisional  
5 applications U.S. Serial No. 60/713,108 filed on August 30, 2005, U.S. Serial No.  
60/712,539 filed on August 30, 2005, U.S. Serial No. 60/731,591 filed on October 27, 2005,  
and U.S. Serial No. 60/774,684 filed on February 17, 2006, each of which is incorporated  
herein by reference in its entirety.

## FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention relates to methods for preparing novel substituted  
benzimidazole compounds, their tautomers, stereoisomers, esters, metabolites, prodrugs, or  
pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the prophylaxis or treatment of cancer.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

The Raf serine/threonine kinases are essential components of the Ras/Mitogen-  
15 Activated Protein Kinase (MAPK) signaling module that controls a complex transcriptional  
program in response to external cellular stimuli. Raf genes code for highly conserved  
serine-threonine-specific protein kinases which are known to bind to the ras oncogene.  
They are part of a signal transduction pathway believed to consist of receptor tyrosine  
kinases, p21 ras, Raf protein kinases, Mek1 (ERK activator or MAPKK) kinases and ERK  
20 (MAPK) kinases, which ultimately phosphorylate transcription factors. In this pathway Raf  
kinases are activated by Ras and phosphorylate and activate two isoforms of Mitogen-  
Activated Protein Kinase Kinase (called Mek1 and Mek2), that are dual specificity  
threonine/tyrosine kinases. Both Mek isoforms activate Mitogen Activated Kinases 1 and 2  
(MAPK, also called Extracellular Ligand Regulated Kinase 1 and 2 or Erk1 and Erk2). The  
25 MAPKs phosphorylate many substrates including transcription factors and in so doing set  
up their transcriptional program. Raf kinase participation in the Ras/MAPK pathway  
influences and regulates many cellular functions such as proliferation, differentiation,  
survival, oncogenic transformation and apoptosis.

Both the essential role and the position of Raf in many signaling pathways have  
30 been demonstrated from studies using deregulated and dominant inhibitory Raf mutants in

M

mammalian cells as well as from studies employing biochemical and genetic techniques of model organisms. In many cases, the activation of Raf by receptors that stimulate cellular tyrosine phosphorylation is dependent on the activity of Ras, indicating that Ras functions upstream of Raf. Upon activation, Raf-1 then phosphorylates and activates Mek1, resulting in the propagation of the signal to downstream effectors, such as MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Crews et al. (1993) *Cell* 74:215). The Raf serine/threonine kinases are considered to be the primary Ras effectors involved in the proliferation of animal cells (Avruch et al. (1994) *Trends Biochem. Sci.* 19:279).

Raf kinase has three distinct isoforms, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, and B-Raf, distinguished by their ability to interact with Ras, to activate MAPK kinase pathway, tissue distribution and sub-cellular localization (Marias et. al., *Biochem. J.* 351: 289-305, 2000; Weber et. al., *Oncogene* 19:169-176, 2000; Pritchard et. al., *Mol. Cell. Biol.* 15:6430-6442, 1995). Raf kinases are activated by Ras and phosphorylate and activate two isoforms of Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase (called Mek1 and Mek2), that are dual specificity threonine/tyrosine kinases. Both Mek isoforms activate Mitogen Activated Kinases 1 and 2 (MAPK, also called Extracellular Ligand Regulated Kinase 1 and 2 or Erk1 and Erk2). The MAPKs phosphorylate many substrates including cytosolic proteins and ETS family of transcription factors. Raf kinase participation in the Ras/MAPK pathway influences and regulates many cellular functions such as proliferation, differentiation, survival, cell cycle progression and apoptosis.

Activating mutation of one of the Ras genes can be seen in about 20% of all tumors and the Raf/MEK/ERK pathway is activated in about 30% of all tumors (Bos et. al., *Cancer Res.* 49:4682-4689, 1989; Hoshino et. al., *Oncogene* 18:813-822, 1999). Recent studies have shown that B-Raf mutation in the skin nevi is a critical step in the initiation of melanocytic neoplasia (Pollock et. al., *Nature Genetics* 25: 1-2, 2002). Furthermore, recent studies have disclosed that activating mutation in the kinase domain of B-Raf occurs in about 66% of melanomas, 12% of colon carcinoma and 14% of liver cancer (Davies et. al., *Nature* 417:949-954, 2002) (Yuen et. al., *Cancer Research* 62:6451-6455, 2002) (Brose et. al., *Cancer Research* 62:6997-7000, 2002).

Inhibitors of Raf/MEK/ERK pathway at the level of Raf kinases can potentially be effective as therapeutic agents against tumors with over-expressed or mutated receptor

tyrosine kinases, activated intracellular tyrosine kinases, tumors with aberrantly expressed Grb2 (an adapter protein that allows stimulation of Ras by the Sos exchange factor) as well as tumors harboring activating mutations of Raf itself. In the early clinical trials an inhibitor of Raf-1 kinase that also inhibit B-Raf have shown promise as therapeutic agents in cancer therapy (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8:2243-2248, 2002; Sebastien et. al., *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002).

Disruption of Raf expression in cell lines through the application of RNA antisense technology has been shown to suppress both Ras and Raf-mediated tumorigenicity (Kolch et al., *Nature* 349:416-428, 1991; Monia et al., *Nature Medicine* 2(6):668-675, 1996).

Several Raf kinase inhibitors have been described as exhibiting efficacy in inhibiting tumor cell proliferation *in vitro* and/or *in vivo* assays (see, e.g., U.S. Pat. Nos. 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, and 6,268,391). Other patents and patent applications suggest the use of Raf kinase inhibitors for treating leukemia (see, e.g., U.S. Patent Nos. 6,268,391, and 6,204,467, and published U.S. Patent Application Nos. 20020137774; 20020082192; 20010016194; and 20010006975), or for treating breast cancer (see, e.g., U.S. Patent Nos. 6,358,932, 5,717,100, 6,458,813, 6,268,391, and 6,204,467, and published U.S. Patent Application No. 20010014679).

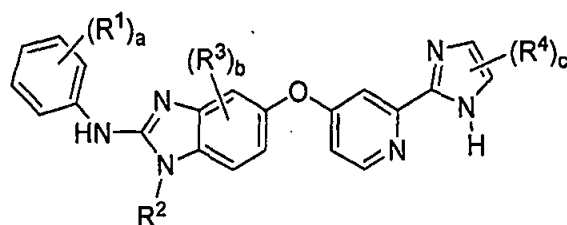
U.S. provisional applications Serial No. 60/713,108 filed on August 30, 2005, Serial No. 60/712,539 filed on August 30, 2005, Serial No. 60/731,591 filed on October 27, 2005, and Serial No. 60/774,684 filed on February 17, 2006, disclose substituted benzimidazole compounds, their methods of synthesis, and uses. The compounds described therein are potent kinase inhibitors and are useful for treating proliferative diseases mediated by kinases such as Raf kinase.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides improved methods and related intermediates for preparing substituted benzimidazole compounds, their tautomers, stereoisomers, esters, metabolites, prodrugs, or pharmaceutically acceptable salts thereof having Formula (I):



16



(I)

wherein,

each  $R^1$  is independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

5  $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;

each  $R^4$  is independently selected from hydroxy,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, ( $C_{1-6}$  alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-6}$  alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

10 wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

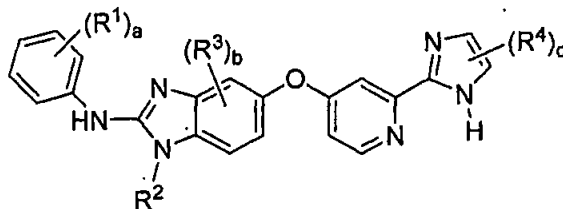
a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3; and

15 c is 1 or 2.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

In accordance with one aspect of the present invention, provided is a method for preparing a compound of Formula (I) or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof



(I)

20

wherein,

each  $R^1$  is independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

$R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;

each  $R^4$  is independently selected from hydroxy,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, ( $C_{1-6}$  alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-6}$  alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

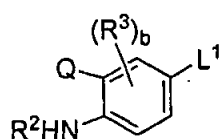
a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3; and

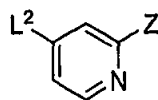
c is 1 or 2;

the method comprising:

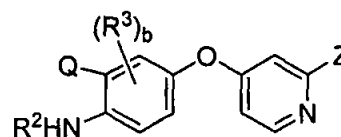
(a) reacting a compound of Formula (II) with a compound of Formula (III) to provide a compound of Formula (IV)



(II)



(III)

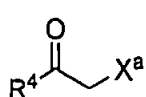


(IV)

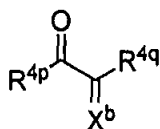
wherein Q is  $NH_2$  or  $NO_2$ ; one of  $L^1$  or  $L^2$  is halo and the other of  $L^1$  or  $L^2$  is OH or an anion thereof; Z is cyano,  $COOR^5$ ,  $CH_2OR^5$ , CHO, or imidazol-2-yl substituted with one or two  $R^4$  groups and wherein  $R^5$  is hydrogen or a hydroxy protecting group;

(b) when in the compound of Formula (IV) Z is  $COOR^5$  or  $CH_2OR^5$ , converting said compound to a compound of Formula (IV) wherein Z is CHO;

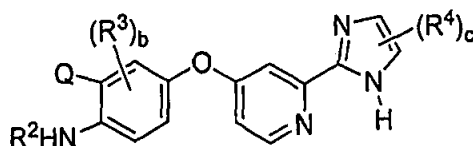
(c) when in the compound of Formula (IV) Z is cyano, converting the cyano functionality to an amidino functionality and reacting said amidino functionality with a compound of Formula (Va) under imidazole ring forming conditions to provide a compound of Formula (VI); or when in the compound of Formula (IV) Z is CHO, reacting said compound with a compound of Formula (Vb) to provide a compound of Formula (VI)



(Va)



(Vb)

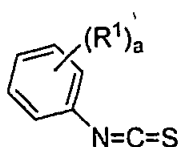


(VI)

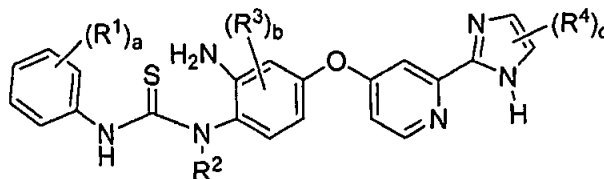
wherein  $X^a$  in Formula (Va) is a leaving group and  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  in Formula (Vb) are independently H or  $R^4$ , provided that at least one of  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  is  $R^4$  and  $X^b$  is  $=O$  or  $=NHOH$  and provided that  $c$  is 1 when a compound of Formula (VI) is prepared from a compound of Formula (Va);

(d) when in the compound of Formula (VI)  $Q$  is  $NO_2$ , converting said compound to a compound of Formula (VI) wherein  $Q$  is  $NH_2$ ;

(e) reacting the compound of Formula (VI) wherein  $Q$  is  $NH_2$  with a compound of Formula (VII) to provide a compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof



(VII)



(VIII)

(f) reacting the compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof with a desulfurizing agent to provide a compound of Formula (I);

(g) optionally reacting the compound of Formula (I) or a tautomer thereof with an acid to give a first pharmaceutically acceptable salt;

(h) optionally converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt; and

(i) optionally converting a compound of Formula (I) or a tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof to an ester, metabolite, or prodrug of Formula (I).

In some embodiments, part (a) is carried out with organic or inorganic base in polar solvent. Suitable inorganic bases include  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $CaCO_3$ , and  $K_2CO_3$ . Suitable polar solvents include dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

In some embodiments, part (b) comprises reacting a compound of Formula (IV) when  $Z$  is  $COOR^5$  with a reducing agent. In some aspects,  $R^5$  is *tert*-butyl. In other aspects, the reducing agent is diisobutylaluminum hydride.

In some embodiments, the leaving group  $X^a$  in the compound of Formula (Va) is halogen. In another embodiment,  $X^a$  is  $-SO_2R^{10}$  where  $R^{10}$  is  $C_{1-6}$  alkyl or phenyl, wherein  $C_{1-6}$  alkyl or phenyl are optionally substituted with one to three halo,  $C_{1-6}$  alkoxy, or  $C_{1-6}$  alkyl groups. In some aspects,  $R^{10}$  is methyl or trifluoromethyl.

5 In one embodiment, the compound of Formula (Va) is 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (i.e.  $X^a$  is Br and  $R^4$  is  $CF_3$ ).

In one embodiment, the amidino functionality of part (c) is formed by treating the compound of Formula (IV) wherein Z is cyano with an alkoxide and an ammonium reagent. In one aspect, the alkoxide is sodium methoxide. In other aspects, the ammonium reagent is  
10 ammonium acetate. In another aspect, the ammonium reagent is ammonium benzoate.

In one embodiment, the imidazole ring forming conditions of part (c) comprises exposing the reaction product formed from the reaction of the amidino functionality with a compound of Formula (Va) to an acid. In one aspect, the acid is an organic acid. Suitable organic acids include acetic acid, methanesulfonic acid, camphorsulfonic acid,  
15 trifluoromethanesulfonic acid, and trifluoroacetic acid. In another aspect, the acid is an inorganic acid such as hydrochloric acid and sulfuric acid.

In one embodiment, the imidazole ring forming conditions of part (c) comprises heating the reaction product formed from the reaction of the amidino functionality with a compound of Formula (Va). In some aspects, the heating is carried out in an alcoholic  
20 solvent. Suitable alcoholic solvents include 1-propanol. In some embodiments, the heating is carried out at a temperature of about 80 °C to 100 °C. In other embodiments the heating is carried out at about 85 °C.

In some embodiments, part (c) when in the compound of Formula (IV) Z is CHO is carried out with  $NH_4OH$  in polar solvent. In some aspects, the polar solvent is a mixture of  
25 ethyl acetate and ethanol.

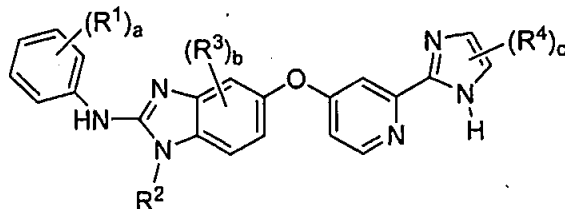
In some embodiments, part (d) comprises reacting a compound of Formula (VI) when Q is  $NO_2$  with a reducing agent. In some aspects, the reducing agent is sodium dithionite.

In some embodiments, part (e) is carried out in acetonitrile.

30 In some embodiments, the desulfurizing agent in part (f) is selected from the group

consisting of FeCl<sub>3</sub>, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, and POCl<sub>3</sub>.

In another embodiment, provided is a method for preparing a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or tautomer thereof



(I)

wherein,

each R<sup>1</sup> is independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl, (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

R<sup>2</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl or halo(C<sub>1-6</sub> alkyl);

each R<sup>3</sup> is independently selected from halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy;

each R<sup>4</sup> is independently selected from hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, (C<sub>1-6</sub> alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, halo(C<sub>1-6</sub> alkyl), C<sub>1-6</sub> alkoxy, and halo(C<sub>1-6</sub> alkoxy);

a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3;

c is 1 or 2;

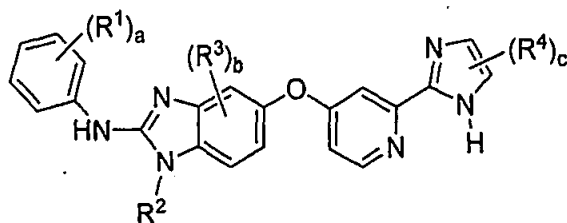
the method comprising:

(a) reacting a compound of Formula (I) or a tautomer thereof with an acid to give a first pharmaceutically acceptable salt; or

(b) converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt.

In one embodiment, provided is a method for preparing a compound of Formula (I) or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt, thereof

21



(I)

wherein,

each  $R^1$  is independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

5  $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;

each  $R^4$  is independently selected from hydroxy,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, ( $C_{1-6}$  alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-6}$  alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

10 wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

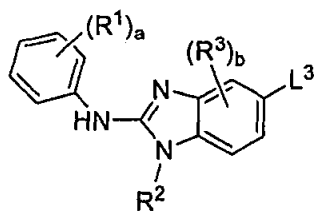
a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3;

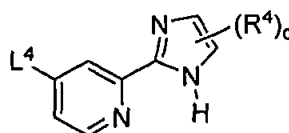
15 c is 1 or 2;

the method comprising:

reacting a compound of Formula (XIII) with a compound of Formula (XIV) to provide a compound of Formula (I)



(XIII)

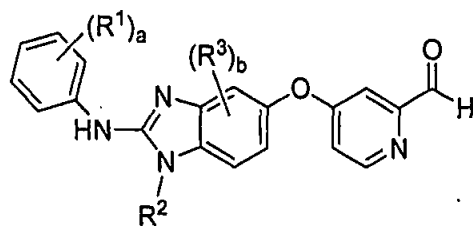


(XIV)

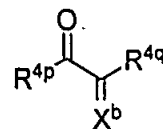
20 wherein one of  $L^3$  or  $L^4$  is halo and the other of  $L^3$  or  $L^4$  is OH or an anion thereof; or

reacting a compound of Formula (XV) with a compound of Formula (Vb) to provide a compound of Formula (I)

22



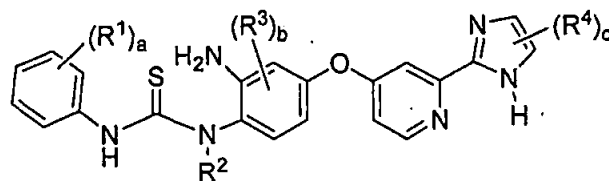
(XV)



(Vb)

wherein  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  are independently H or  $R^4$ , provided that at least one of  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  is  $R^4$ ; and  $X^b$  is =O or =NHOH; or

5 reacting the compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof with a desulfurizing agent to provide a compound of Formula (I)



(VIII)

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, provided is a tautomer of a compound of Formula (I).

10 In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein,  $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl. In some aspects,  $R^2$  is methyl.

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein,  $R^3$  is  $C_{1-6}$  alkoxy. In some aspects,  $R^3$  is methoxy.

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, b is 0. In some aspects, a is 1 and c is 1.

15 In some embodiments,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one to five substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy).

20 In some embodiments,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy).

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein,  $R^1$  is independently selected from the group consisting of halo,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo( $C_{1-6}$

23

alkyl), hydroxy, halo(C<sub>1-6</sub> alkoxy), halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfonyl, heteroaryl, halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl, heterocycloalkyl, and (C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkyl.

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, a is 1 and R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of 2-chloro, 2-ethyl, 2-trifluoromethyl, 3-trifluoromethyl, 4-trifluoromethyl, 3-*tert*-butyl, 4-*tert*-butyl, 3-ethyl, 4-ethyl, 4-chloro, 4-bromo, 4-trifluoromethoxy, 4-trifluoromethylsulfanyl, 4-trifluoromethylsulfonyl, and 4-(4-methylpiperazinyl).

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, a is 2 and each R<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of 2-fluoro, 2-chloro, 2-hydroxy, 2-methoxy, 3-methoxy, 5-methoxy, 4-chloro, 4-fluoro, 3-trifluoromethyl, 4-trifluoromethyl, 5-trifluoromethyl, 5-pyridinyl, 5-pyridinyl-3-yl, 5-pyridinyl-4-yl, 3-tetrahydrofuran-3-yl, 3-isopropyl, 5-isopropyl, and 5-*tert*-butyl.

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxy(C<sub>1-6</sub> alkyl), halo(C<sub>1-6</sub> alkyl), halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl, (C<sub>1-6</sub> alkoxy)carbonyl, (C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkyl, carbonitrile, phenyl, halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)phenyl, (C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkylcarbonyl, and hydroxy(C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl). In some such embodiments, c is 1 and R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of trifluoromethyl, carbonitrile, phenyl, trifluoromethylsulfanyl, methoxycarbonyl, 4-ethylpiperazinyl, 4-ethylpiperazinyl-1-carbonyl, or 2-hydroxyethylaminocarbonyl.

In other embodiments, R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxy(C<sub>1-6</sub> alkyl), halo(C<sub>1-6</sub> alkyl), (C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkyl, phenyl, and halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)phenyl. In some such embodiments R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of methyl, trifluoromethyl, and phenyl. In some such aspects, R<sup>4</sup> is trifluoromethyl.

In still other embodiments, c is 2 and each R<sup>4</sup> is independently selected from the group consisting of methyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, trifluoromethyl, ethoxycarbonyl, hydroxymethyl, and phenyl.

In one embodiment and in combination with any of the embodiments disclosed herein, Formula (I) is selected from the group consisting of



- {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylphenyl)-amine,
- (2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 5 (2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,
- 10 (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 15 (4-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 20 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine,
- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine,
- 25 (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine,
- 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- (2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl)-methanol,
- 30 2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile,

85

- (3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yl-oxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- {1-Methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine,
- 5 (3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- [4-Fluoro-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-Bromo-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 10 (4-Fluoro-3-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine,
- 15 (2-Fluoro-5-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 20 (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 25 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile,
- (2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (5-tert-Butyl-2-chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 30 (2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 5 {1-Methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,
- (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 10 (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 15 (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- {1-Methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,
- 20 (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- [4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 25 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester,
- 2-{4-[2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
- (2-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 30 (2-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

(2,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

(3,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

5 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(2-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

(2-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

10 (4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone,

2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide,

{1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

15 (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{6-methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

{6-Methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

20 (4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[1-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone,

{1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide,

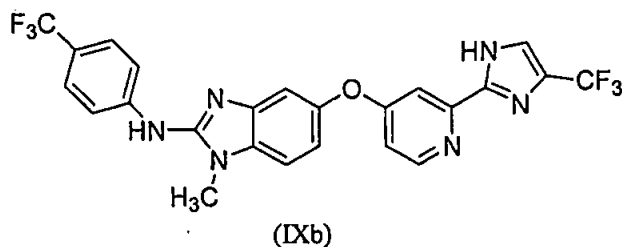
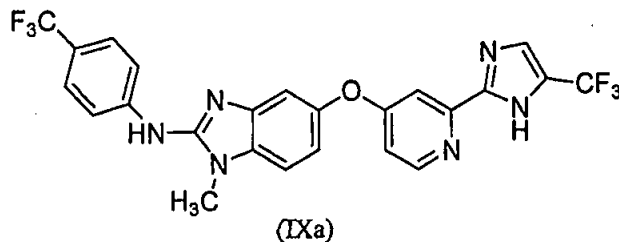
25 2-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-ylamino}-5-trifluoromethyl-phenol, and

3-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-ylamino}-6-trifluoromethyl-phenol;

30 or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

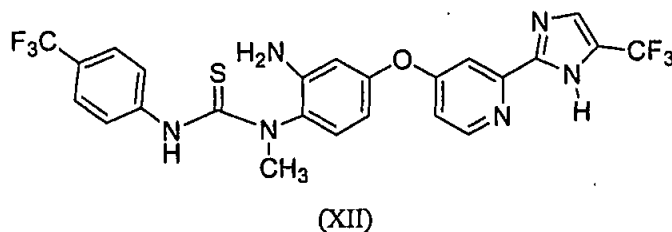
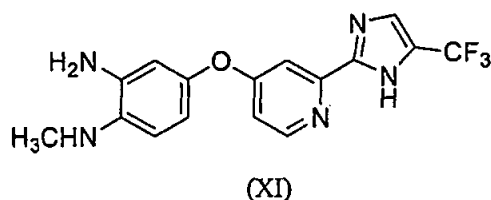
In one embodiment, provided is a method for preparing a compound of Formula (IXa) or its tautomer (IXb) or a pharmaceutically acceptable salt or metabolite thereof

28



the method comprising:

- (a) reacting the compound of Formula (XI) or a tautomer thereof with  
 5 4-trifluoromethylphenylisothiocyanate to provide a compound of Formula (XII) or a  
 tautomer thereof



- (b) reacting the compound of Formula (XII) or a tautomer thereof with a  
 10 desulfurizing agent to provide the compound of Formula (IXa) or (IXb);
- (c) optionally reacting the compound of Formula (IXa) or (IXb) with an acid to give  
 a first pharmaceutically acceptable salt;
- (d) optionally converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of  
 Formula (IXa) or (IXb) to a second pharmaceutically acceptable salt; and
- 15 (e) optionally converting the compound or pharmaceutically acceptable salt of  
 Formula (IXa) or (IXb) to a metabolite thereof.

In one embodiment, part (a) is carried out in acetonitrile.

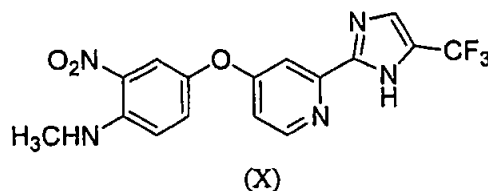
In one embodiment, the desulfurizing agent in part (b) is selected from the group consisting of  $\text{FeCl}_3$ , 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, and  $\text{POCl}_3$ .

5 In one embodiment, the compound of Formula (XI) is prepared by

(a) reacting 4-methylamino-3-nitrophenol or an anion thereof with 4-chloropyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester to provide 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester;

(b) converting the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid  
10 tert-butyl ester to 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbaldehyde;

(c) reacting the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbaldehyde with 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal to provide a compound of Formula (X) or a tautomer thereof



(d) reacting the compound of Formula (X) or a tautomer thereof with a reducing  
15 agent to provide a compound of Formula (XI) or tautomer thereof.

In some such aspects, part (a) is carried out in a basic solution. In some such aspects the basic solution is a dimethylsulfoxide solution containing  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

In some such aspects, the 4-methylamino-3-nitrophenol in part (a) is prepared from 4-amino-3-nitrophenol. In some such aspects, 4-amino-3-nitrophenol is contacted with  
20 formic acid and acetic anhydride to provide a formamide product, and said formamide product is contacted with a reducing agent to provide the 4-methylamino-3-nitrophenol. In other aspects, the reducing agent is sodium borohydride and boron trifluoride diethyl etherate. In still other aspects, 4-amino-3-nitrophenol is contacted with trifluoroacetic anhydride to provide an amide product, said amide product is contacted with  
25 dimethylsulfate under basic conditions to provide the 4-methylamino-3-nitrophenol.

In some such aspects, the 4-chloropyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester in part (a) is prepared from picolinic acid. In some such aspects, picolinic acid is contacted with

thionyl chloride and sodium hydroxide to provide 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride. In still other such aspects, the 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride is contacted with di-*t*-butyl dicarbonate and pyridine to provide the 4-chloropyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

30

In some such aspects, the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester in part (b) is contacted with a reducing agent to provide the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbaldehyde. In some such aspects, the reducing agent is diisobutylaluminum hydride. In other aspects, the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester in part (b) is contacted with a reducing agent to provide (4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)pyridine-2-yl)methanol that is then contacted with an oxidizing agent to provide the 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbaldehyde. In some aspects, the reducing agent is lithium aluminum hydride or lithium borohydride. In some aspects, the oxidizing agent is MnO<sub>2</sub>.

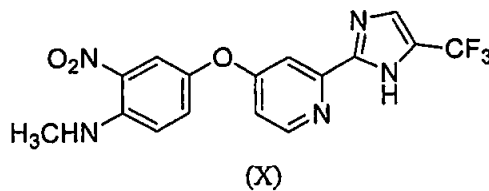
In some such aspects, the reaction of 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbaldehyde with 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal is carried out in polar solvent containing NH<sub>4</sub>OH. In some such aspects, the polar solvent is an ethyl acetate and ethanol mixture.

In some aspects, the 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanal is prepared by reacting 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetone with sodium acetate in water.

In one embodiment, the compound of Formula (XI) is prepared by

(a) reacting 4-methylamino-3-nitrophenol or an anion thereof with 4-chloropyridine-2-carbonitrile to provide 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbonitrile;

(b) converting the cyano functionality of 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbonitrile to an amidino functionality and reacting said amidino functionality with 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone under imidazole ring forming conditions to provide a compound of Formula (X) or a tautomer thereof



25

(c) reacting the compound of Formula (X) or a tautomer thereof with a reducing agent to provide a compound of Formula (XI) or tautomer thereof.

In some aspects, the amidino functionality of part (b) is formed by treating 4-(4-

methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carbonitrile with an alkoxide and an ammonium reagent. In one aspect, the alkoxide is sodium methoxide. In other aspects, the ammonium reagent is ammonium acetate. In another aspect, the ammonium reagent is ammonium benzoate.

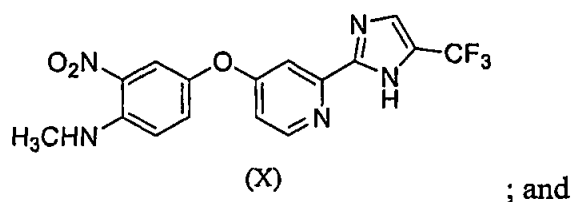
5 In some aspects, the imidazole ring forming conditions of part (b) comprises exposing the amidino reaction product to an acid. In one aspect, the acid is an organic acid. Suitable organic acids include acetic acid, methanesulfonic acid, camphorsulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, and trifluoroacetic acid. In another aspect, the acid is an inorganic acid such as hydrochloric acid and sulfuric acid.

10 In some aspects, the imidazole ring forming conditions of part (b) comprises heating the reaction product formed from the reaction of the amidino functionality with 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone. In some aspects, the heating is carried out in an alcoholic solvent. Suitable alcoholic solvents include 1-propanol. In some embodiments, the heating is carried out at a temperature of about 80 °C to 100 °C. In other embodiments the heating is carried out at about 85 °C.

In some such aspects, the reducing agent in part (d) is sodium dithionite  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

In one embodiment, the compound of Formula (XI) is prepared by

(a) reacting 4-methylamino-3-nitrophenol or an anion thereof with 4-chloro-2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridine to provide a compound of Formula (X) or a  
20 tautomer thereof



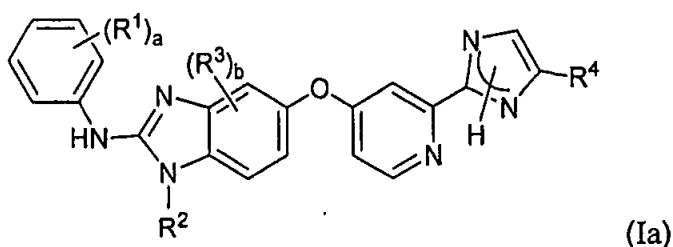
(b) reacting the compound of Formula (X) or a tautomer thereof with a reducing agent to provide a compound of Formula (XI) or tautomer thereof.

In some such aspects, the reducing agent in part (b) is sodium dithionite  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

25 In another embodiment, provided is a method for preparing a compound of Formula (Ia) or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof



32



wherein,

each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy,  $(C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl,  $(C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

$R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from the group consisting of halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;

$R^4$  is independently selected from the group consisting of  $C_{1-6}$  alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

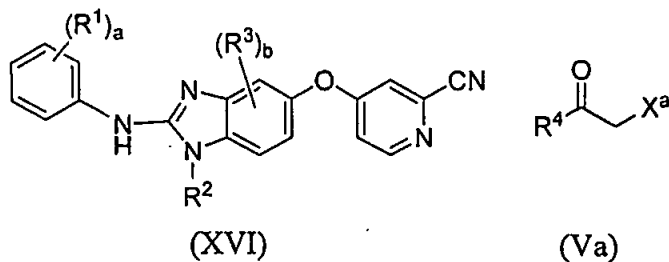
wherein;

a is 1, 2, 3, 4, or 5; and

b is 0, 1, 2, or 3;

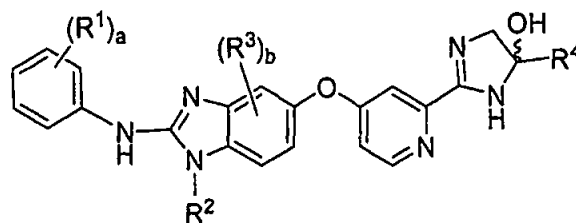
the method comprising:

(a) converting the cyano functionality of a compound of Formula (XVI) to an amidino functionality and reacting said amidino functionality with a compound of Formula (Va) wherein  $X^a$  is a leaving group



to provide a compound of Formula (XVII)

33



(XVII)

; and

(b) dehydrating a compound of Formula (XVII) to provide a compound of Formula (Ia);

(c) optionally reacting the compound of Formula (Ia) or a tautomer thereof with an acid to give a first pharmaceutically acceptable salt;

(d) optionally converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (Ia) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt; and

(e) optionally converting a compound of Formula (Ia) or a tautomer thereof to a prodrug or metabolite of Formula (Ia).

10 In one embodiment, the leaving group X<sup>a</sup> in the compound of Formula (Va) is halogen. In another embodiment, X<sup>a</sup> is -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> where R<sup>10</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl or phenyl, wherein C<sub>1-6</sub> alkyl or phenyl are optionally substituted with one to three halo, C<sub>1-6</sub> alkoxy, or C<sub>1-6</sub> alkyl groups. In some aspects, R<sup>10</sup> is methyl or trifluoromethyl.

15 In one embodiment, the compound of Formula (Va) is 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (i.e. X<sup>a</sup> is Br and R<sup>4</sup> is CF<sub>3</sub>).

In one embodiment, the compound of Formula (XVI) is 4-[1-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-1H-benzimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile (i.e. R<sup>1</sup> is 4-CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> is methyl, and b is 0).

20 In one embodiment, the amidino functionality of part (a) is formed from a cyano functionality by treating the compound of Formula (XVI) with an alkoxide and an ammonium reagent. In one aspect, the alkoxide is sodium methoxide. In other aspects, the ammonium reagent is ammonium acetate. In another aspect, the ammonium reagent is ammonium benzoate.

25 In one embodiment, the dehydration of part (b) comprises exposing a compound of Formula (XVII) to an acid. In one aspect, the acid is an organic acid. Suitable organic acids include acetic acid, methanesulfonic acid, camphorsulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, and trifluoroacetic acid. In another aspect, the acid is an

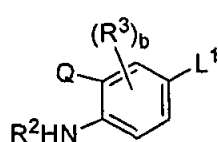
34)

inorganic acid such as hydrochloric acid and sulfuric acid.

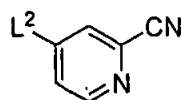
In other embodiments, the dehydration of part (b) comprises heating a compound of Formula (XVII) to form a compound of Formula (Ia). In some aspects, the dehydration of part (b) is carried out in an alcoholic solvent. Suitable alcoholic solvents include 1-propanol. In some embodiments, the dehydration is carried out at a temperature of about 80 °C to 100 °C. In other embodiments the dehydration is carried out at about 85 °C.

In another embodiment, the compound of Formula (XVI) is prepared by

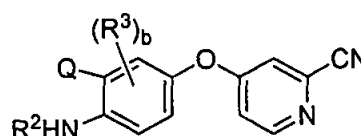
(a) reacting a compound of Formula (XVIII) with a compound of Formula (XIX) to provide a compound of Formula (XX)



(XVIII)



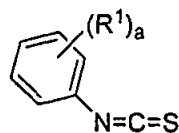
(XIX)



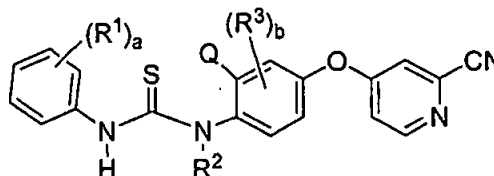
(XX)

wherein  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $b$  are as defined herein,  $Q$  is  $NH_2$  or  $NO_2$  and one of  $L^1$  or  $L^2$  is halo and the other of  $L^1$  or  $L^2$  is OH or an anion thereof;

(c) reacting the compound of Formula (XX) with a compound of Formula (XXI) wherein  $R^1$  and  $a$  are as defined herein to provide a compound of Formula (XXII)



(XXI)



(XXII)

(d) when in the compound of Formula (XXII)  $Q$  is  $NO_2$ , converting said compound to a compound of Formula (XXII) wherein  $Q$  is  $NH_2$ ; and

(e) reacting the compound of Formula (XXII) wherein  $Q$  is  $NH_2$  with a desulfurizing agent to provide the compound of Formula (XVI).

In one embodiment, part (a) is carried out with organic or inorganic base in polar solvent. In some aspects, the inorganic base is selected from the group consisting of NaOH, KOH,  $CaCO_3$ , and  $K_2CO_3$ . In other aspects, the polar solvent is selected from the group consisting of dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

In one embodiment, the compound of Formula (XVIII) is 4-methylamino-3-

nitrophenol (i.e.  $R^2$  is methyl, Q is  $\text{NO}_2$ , b is 0, and  $L^1$  is OH).

In one embodiment, the compound of Formula (XIX) is 4-chloro-2-cyano-pyridine (i.e.  $L^2$  is chloro).

In one embodiment, the compound of Formula (XX) is 4-(4-methylamino-3-nitro-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile.

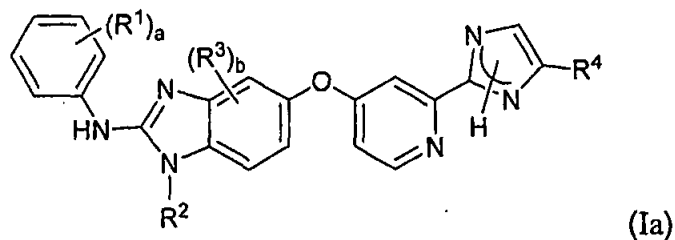
In one embodiment, the compound of Formula (XXI) is 4-trifluoromethylphenylisothiocyanate.

In one embodiment, part (d) comprises reacting a compound of Formula (XXII) with a reducing agent. In some aspects, the reducing agent is sodium dithionite.

In one embodiment, part (e) is carried out in acetonitrile.

In one embodiment, the desulfurizing agent in part (e) is selected from the group consisting of  $\text{FeCl}_3$ , 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, and  $\text{POCl}_3$ . In other embodiments, the desulfurizing agent is 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride.

In another embodiment, provided is a method for preparing a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (Ia) or tautomer thereof



wherein,

each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydroxy, halo,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl,  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy,  $(\text{C}_{1-6}$  alkyl)sulfanyl,  $(\text{C}_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

$R^2$  is  $\text{C}_{1-6}$  alkyl or halo( $\text{C}_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from the group consisting of halo,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, and  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy;

$R^4$  is independently selected from the group consisting of  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

a is 1, 2, 3, 4, or 5; and

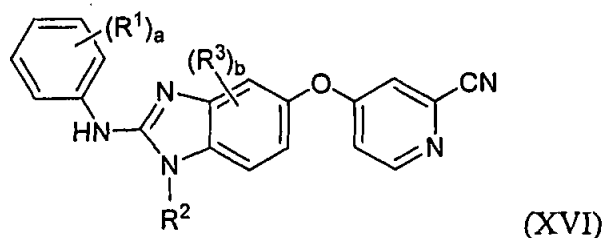
5 b is 0, 1, 2, or 3;

the method comprising:

(a) reacting a compound of Formula (Ia) or a tautomer thereof with an acid to give a first pharmaceutically acceptable salt; or

(b) converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula  
10 (Ia) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt.

In another embodiment, provided is an intermediate compound having Formula  
(XVI)



wherein,

15 each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

$R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from the group consisting of halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  
20  $C_{1-6}$  alkoxy;

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ , and  $R^3$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

a is 1, 2, 3, 4, or 5; and

25 b is 0, 1, 2, or 3;

provided that the compound is not 4-[2-(4-chloro-phenylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile.

In one embodiment, the compound of Formula (XVI) is 4-[1-methyl-2-(4-

(trifluoromethyl)phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile.

In one embodiment, provided is use of a compound of Formula (XVI) in the manufacture of a medicament for treating a disease mediated by Raf kinase. In some aspects, the disease is cancer.

5 The following terms are employed in the application herewith.

"Raf inhibitor" is used herein to refer to a compound that exhibits an  $IC_{50}$  with respect to Raf Kinase activity of no more than about 100  $\mu M$  and more typically not more than about 50  $\mu M$ , as measured in the Raf/Mek Filtration Assay described described in US provisional application 60/712,539.

10 "Alkyl" refers to saturated hydrocarbyl groups that do not contain heteroatoms and includes straight chain alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl and the like. Alkyl also includes branched chain isomers of straight chain alkyl groups, including but not limited to, the following which are provided by way of example:  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH(CH_2CH_3)_2$ ,  
15  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_2CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ ,  
 $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ,  
 $-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ ,  
 $-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ,  
20  $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ , and others. Thus alkyl groups include primary alkyl groups, secondary alkyl groups, and tertiary alkyl groups. The phrase " $C_{1-12}$  alkyl" refers to alkyl groups having from one to twelve carbon atoms. The phrase " $C_{1-6}$  alkyl" refers to alkyl groups having from one to six carbon atoms.

"Alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbyl groups having from 2 to 6 carbon atoms and preferably 2 to 4 carbon atoms and having at least 1 and preferably from 1  
25 to 2 sites of vinyl ( $>C=C<$ ) unsaturation. Such groups are exemplified, for example, by vinyl, allyl, and but-3-en-1-yl. Included within this term are the *cis* and *trans* isomers or mixtures of these isomers.

"Alkoxy" refers to  $RO-$  wherein R is an alkyl group. The phrase " $C_{1-6}$  alkoxy" as used herein refers to  $RO-$  wherein R is a  $C_{1-6}$  alkyl group. Representative examples of  $C_{1-6}$   
30 alkoxy groups include methoxy, ethoxy, *t*-butoxy, and the like.

37

"(C<sub>1-6</sub> alkoxy)carbonyl" refers to ester -C(=O)-OR wherein R is C<sub>1-6</sub> alkyl.

"Amidino" or "amidino functionality" refers to the group -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

"Amidine" refers to a compound containing such a group.

"Aminocarbonyl" refers herein to the group -C(O)-NH<sub>2</sub>.

- 5 "C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl" refers to the group -C(O)-NRR' where R is C<sub>1-6</sub> alkyl and R' is selected from hydrogen and C<sub>1-6</sub> alkyl.

"Carbonyl" refers to the divalent group -C(O)-.

"Carboxyl" refers to -C(=O)-OH.

"Cyano", "carbonitrile", or "nitrile", or "cyano functionality" refers to -CN.

- 10 "Cycloalkyl" refers to a mono- or polycyclic alkyl substituent. Typical cycloalkyl groups have from 3 to 8 carbon ring atoms. Representative cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

"Halogen" or "halo" refers to chloro, bromo, fluoro, and iodo groups.

- 15 "Halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)" refers to a C<sub>1-6</sub> alkyl radical substituted with one or more halogen atoms, preferably one to five halogen atoms. A more preferred halo(C<sub>1-6</sub> alkyl) group is trifluoromethyl.

"Halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)phenyl" refers to a phenyl group substituted with a halo(C<sub>1-6</sub> alkyl) group.

- 20 "Halo(C<sub>1-6</sub> alkoxy)" refers to an alkoxy radical substituted with one or more halogen atoms, preferably one to five halogen atoms. A more preferred halo(C<sub>1-6</sub> alkoxy) group is trifluoromethoxy.

"Halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfonyl" and "halo(C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl" refer to substitution of sulfonyl and sulfanyl groups with halo(C<sub>1-6</sub> alkyl) groups wherein sulfonyl and sulfanyl are as defined herein (e.g. -SO<sub>2</sub>-haloalkyl or -S-haloalkyl).

- 25 "Heteroaryl" refers to an aromatic group having from 1 to 4 heteroatoms as ring atoms in an aromatic ring with the remainder of the ring atoms being carbon atoms. Suitable heteroatoms employed in compounds of the present invention are nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein the nitrogen and sulfur atoms may be optionally oxidized. Exemplary

34

heteroaryl groups have 5 to 14 ring atoms and include, for example, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, diazapinyl, furanyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, thiazolyl, thienyl, and triazolyl.

5 "Heterocycloalkyl" refers herein to cycloalkyl substituents that have from 1 to 5, and more typically from 1 to 2 heteroatoms in the ring structure. Suitable heteroatoms employed in compounds of the present invention are nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein the nitrogen and sulfur atoms may be optionally oxidized. Representative heterocycloalkyl moieties include, for example, morpholino, piperazinyl, piperidinyl, and the like.

10 "(C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkyl" refers to a heterocycloalkyl group substituted with a C<sub>1-6</sub> alkyl group.

"Heterocycloalkylcarbonyl" refers herein to the group -C(O)-R<sup>10</sup> where R<sup>10</sup> is heterocycloalkyl.

15 "(C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkylcarbonyl" refers to the group -C(O)-R<sup>11</sup> where R<sup>11</sup> is (C<sub>1-6</sub> alkyl)heterocycloalkyl.

"Hydroxy" refers to -OH.

"Hydroxy(C<sub>1-6</sub> alkyl)" refers to a C<sub>1-6</sub> alkyl group substituted with hydroxy.

"Hydroxy(C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl)" refers to a C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl group substituted with hydroxy.

20 "Imidate" or "imidate ester" refers to the group -C(=NH)O- or to a compound containing such a group. Imidate esters include, for example, the methyl ester imidate -C(=NH)OCH<sub>3</sub>.

"Nitro" refers to -NO<sub>2</sub>.

"Sulfonyl" refers herein to the group -SO<sub>2</sub>-.

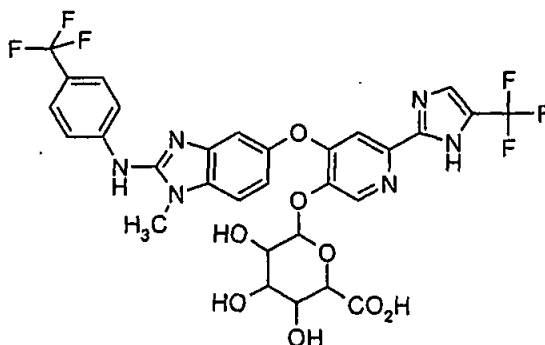
25 "Sulfanyl" refers herein to the group -S-. "Alkylsulfonyl" refers to a substituted sulfonyl of the structure -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> in which R<sup>12</sup> is alkyl. "Alkylsulfanyl" refers to a substituted sulfanyl of the structure -SR<sup>12</sup> in which R<sup>12</sup> is alkyl. Alkylsulfonyl and alkylsulfanyl groups employed in compounds of the present invention include (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfonyl and (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl. Thus, typical groups include, for example,



methysulfonyl and methysulfanyl (i.e., where R<sup>12</sup> is methyl), ethylsulfonyl and ethylsulfanyl (i.e., where R<sup>12</sup> is ethyl), propylsulfonyl and propylsulfanyl (i.e., where R<sup>12</sup> is propyl), and the like. 20

“Hydroxy protecting group” refers to protecting groups for an OH group. The term as used herein also refers to protection of the OH group of an acid COOH. Suitable hydroxy protecting groups as well as suitable conditions for protecting and deprotecting particular functional groups are well known in the art. For example, numerous such protecting groups are described in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999. Such hydroxy protecting groups include C<sub>1-6</sub> alkyl ethers, benzyl ethers, p-methoxybenzyl ethers, silyl ethers, esters, carbonates, and the like.

“Metabolite” refers to any derivative produced in a subject after administration of a parent compound. The derivatives may be produced from the parent compound by various biochemical transformations in the subject such as, for example, oxidation, reduction, hydrolysis, or conjugation and include, for example, oxides and demethylated derivatives. Metabolites corresponding to such derivatives may also be produced by *in vitro* methods or through synthetic methods. In some embodiments, the metabolite of a compound of Formula (I) or (Ia) is an oxide. In some aspects, the oxide is an N-oxide that is formed synthetically by treating a compound of Formula (I) or (Ia) with an oxidizing agent. In some aspects the oxidizing agent is N-methylmorpholine N-oxide or a hydroperoxide such as hydrogen peroxide. In some embodiments, a compound of Formula (I) or (Ia) is conjugated to glucuronic acid to form a metabolite. In another aspect, provided is a metabolite, tautomer, or stereoisomer thereof having the structure:



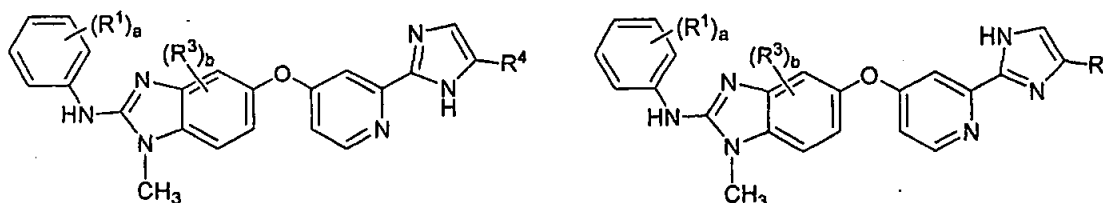
“Optionally substituted” or “substituted” refers to the replacement of one or more

hydrogen atoms with a monovalent or divalent radical.

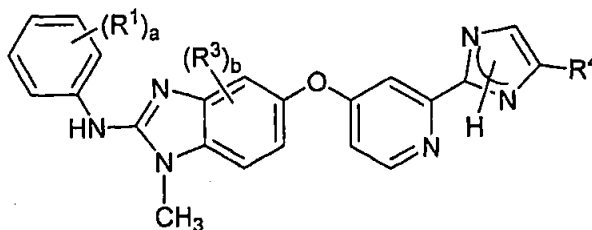
When the substituted substituent includes a straight chain group, the substitution can occur either within the chain (e.g., 2-hydroxypropyl, 2-aminobutyl, and the like) or at the chain terminus (e.g., 2-hydroxyethyl, 3-cyanopropyl, and the like). Substituted substituents can be straight chain, branched or cyclic arrangements of covalently bonded carbon or heteroatoms.

It is understood that the above definitions are not intended to include impermissible substitution patterns (e.g., methyl substituted with five fluoro groups or a halogen atom substituted with another halogen atom). Such impermissible substitution patterns are well known to the skilled artisan.

It will also be apparent to those skilled in the art that the compounds of the invention, including the compounds of Formula (I) and (Ia) or their stereoisomers, esters, prodrugs, or pharmaceutically acceptable salts may be subject to tautomerization and may therefore exist in various tautomeric forms wherein a proton of one atom of a molecule shifts to another atom and the chemical bonds between the atoms of the molecules are consequently rearranged. See, e.g., March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992). As used herein, the term "tautomer" refers to the compounds produced by the proton shift, and it should be understood that all tautomeric forms, insofar as they may exist, are included within the invention. For example, the tautomers of a compound of Formula (I) where, for illustrative purposes only,  $R^2$  is methyl and  $c$  is 1 is shown below:



These tautomers may also be depicted in the following manner:



The compounds of the invention, including the compounds of Formulas (I), (Ia), (II) or (III) or their tautomers, stereoisomers, esters, metabolites, prodrugs, or pharmaceutically acceptable salts thereof, may comprise asymmetrically substituted carbon atoms. Such asymmetrically substituted carbon atoms can result in the compounds of the invention existing in enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, such as in (R)- or (S)- forms. As a result, all such possible isomers, individual stereoisomers in their optically pure forms, mixtures thereof, racemic mixtures (or "racemates"), mixtures of diastereomers, as well as single diastereomers of the compounds of the invention are included in the present invention. The terms "S" and "R" configuration, as used herein, are as defined by the IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem.* 45:13-30 (1976). The terms  $\alpha$  and  $\beta$  are employed for ring positions of cyclic compounds. The  $\alpha$ -side of the reference plane is that side on which the preferred substituent lies at the lower numbered position. Those substituents lying on the opposite side of the reference plane are assigned  $\beta$  descriptor. It should be noted that this usage differs from that for cyclic stereoparents, in which " $\alpha$ " means "below the plane" and denotes absolute configuration. The terms  $\alpha$  and  $\beta$  configuration, as used herein, are as defined by the CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) paragraph 203.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to the nontoxic acid or alkaline earth metal salts of the compound, tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, or prodrug of Formulas (I) or (Ia). These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds of Formulas (I) or (Ia) or by separately reacting the base or acid functions with a suitable organic or inorganic acid or base, respectively. Representative salts include but are not limited to the following: acetate, adipate, alginate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluenesulfonate and undecanoate. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as C<sub>1-6</sub> alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl

chloride, bromides, and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, phenyl alkyl halides like benzyl and phenethyl bromides, and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

5           Examples of acids which may be employed to form pharmaceutically acceptable acid addition salts include such inorganic acids as hydrochloric acid, sulfuric acid and phosphoric acid and such organic acids as oxalic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, succinic acid and citric acid. Basic addition salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds of Formula (I) or (Ia), or separately by reacting  
10   carboxylic acid moieties with a suitable base such as the hydroxide, carbonate or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation or with ammonia, or an organic primary, secondary or tertiary amine. Pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, aluminum salts and the like, as well as nontoxic  
15   ammonium, quaternary ammonium, and amine cations, including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include diethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine and the like.

20           Salts and formulations of the compounds of the invention are also disclosed in provisional applications titled "Formulations For Benzimidazole Pyridyl Ethers" (US serial number 60/832715; attorney docket number PP028237.0001) filed on 21 July 2006 and "Salts of Benzimidazolyl Pyridyl Ethers and Formulations Thereof" (attorney docket  
25   number PP028258.0001) filed on 30 August 2006 each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

          As used herein, the term "pharmaceutically acceptable ester" refers to esters, which hydrolyze *in vivo* and include those that break down readily in the human body to leave the parent compound or a salt thereof. Suitable ester groups include, for example, those derived from pharmaceutically acceptable aliphatic carboxylic acids, particularly alkanoic, alkenoic,  
30   cycloalkanoic and alkanedioic acids, in which each alkyl or alkenyl moiety advantageously has not more than 6 carbon atoms. Examples of particular esters include formates, acetates,

114

propionates, butyrates, acrylates and ethylsuccinates.

The term "pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein refers to those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the above formula, for example by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

It will be apparent to those skilled in the art that the compounds of the invention, including the compounds of Formula (I) or (Ia) or the tautomers, stereoisomers, esters, prodrugs, or pharmaceutically acceptable salts thereof, may be processed *in vivo* through metabolism in the body to produce pharmacologically active metabolites that retain activity as inhibitors of the enzyme Raf kinase. The active metabolites of a compound of the invention may be identified using routine techniques known in the art. See, e.g., Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.* 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.* 86(7):765-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); and Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). It should be understood that the all active metabolites of a compound of the invention are included within the invention.

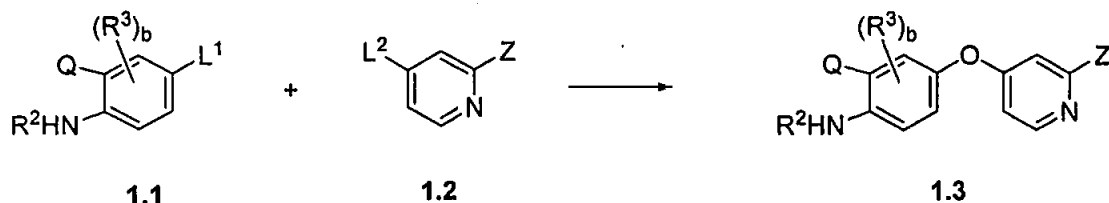
The term "cancer" refers to cancer diseases that can be beneficially treated by the inhibition of a kinase, particularly Raf kinase, including, for example, solid cancers, such as carcinomas (e.g., of the lungs, pancreas, thyroid, ovarian, bladder, breast, prostate, or colon), melanomas, myeloid disorders (e.g., myeloid leukemia, multiple myeloma, and erythroleukemia), adenomas (e.g., villous colon adenoma) and sarcomas (e.g. osteosarcoma).

115

The present invention relates to the processes for preparing the compounds of the invention and to the synthetic intermediates useful in such processes, as described in detail below.

Scheme 1 illustrates construction of the central biaryl ether moiety of the compounds of the invention. Compound 1.1 is reacted with compound 1.2 wherein one of  $L^1$  or  $L^2$  is halo and the other of  $L^1$  or  $L^2$  is OH to form ether 1.3. The coupling may be carried out in an organic solvent such as acetonitrile or dimethylsulfoxide in the presence of a base and may also be conducted at elevated or refluxing temperatures. Suitable bases include  $K_2CO_3$ ,  $CaCO_3$ , KOH, NaOH, or  $KF \cdot Al_2O_3$  (Journal of Organic Chemistry, Vol. 63, No. 18, 1998 pgs. 6338-6343). The group Q in compound 1.1 may be  $NH_2$  or an amino precursor such as  $NO_2$  or a protected amino group that can later be converted to the amine by respectively reducing or deprotecting the amino precursors. The Z group in compound 1.2 may be an imidazolyl group substituted with one or two  $R^4$  groups or a functional group that can be used to form such an imidazolyl group. Suitable functional groups include an aldehyde, or any aldehyde precursor such as an ester or carbonitrile that can later be converted to the aldehyde. The ester and carbonitrile groups may be reduced to the aldehyde with a reducing agent such as diisobutylaluminum hydride. Z may also be  $-CH_2OR^5$ , where  $R^5$  is a hydroxy protecting group. The aldehyde may be unmasked at a later stage by deprotection of the  $R^5$  group and oxidation of the resulting alcohol to the aldehyde. The conversion of the aldehyde to a substituted imidazolyl group is shown in Scheme 3. Other methods for forming the substituted imidazolyl group is shown in Scheme 6.

SCHEME 1



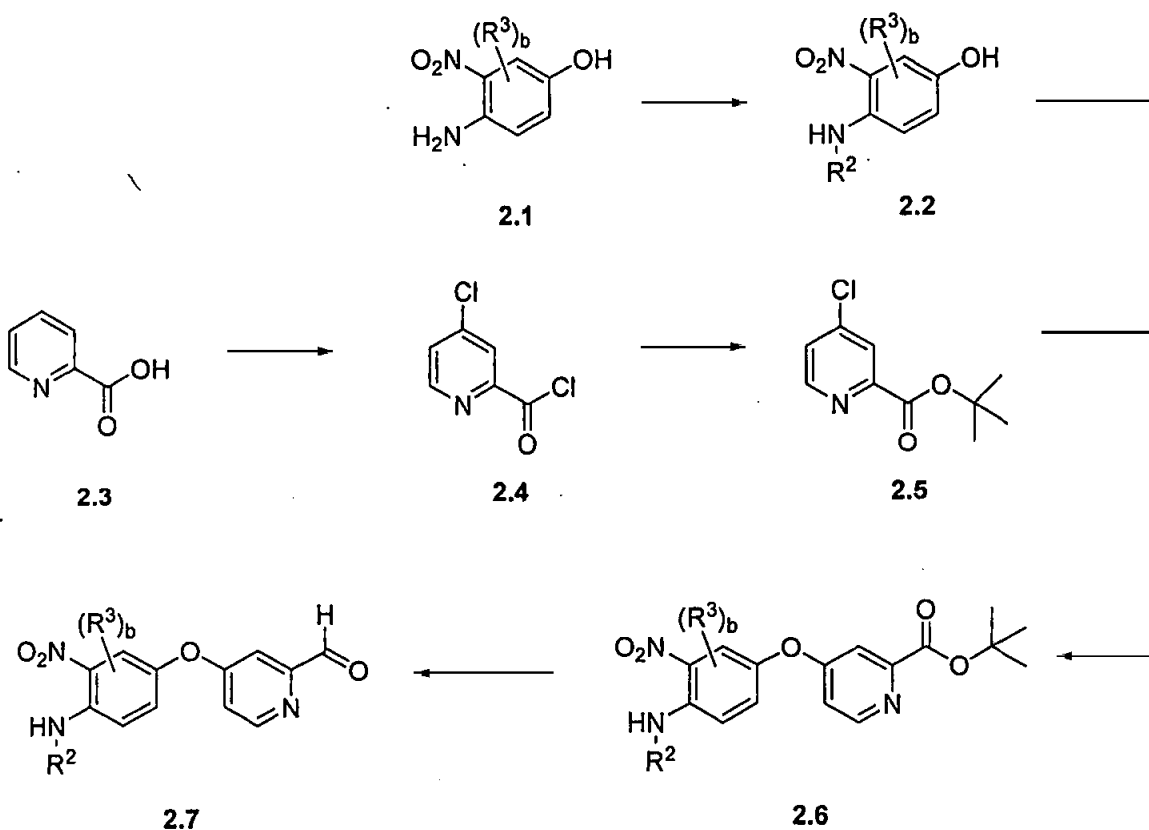
Scheme 2 shows an example of a synthesis of certain biaryl ethers. It is understood that for illustrative purposes, Scheme 2 employs the following substitution patterns: Q is  $NO_2$ ,  $L^1$  is OH,  $L^2$  is Cl, and Z is a t-butyl ester. An example of the synthesis of aldehyde 2.7 wherein  $R^2$  is methyl and b is 0 is shown in Example 1. Amine 2.1 may be converted to

46

alkyl amine 2.2 via a number of known methods. In one aspect, amine 2.1 is treated with acetic anhydride and formic acid to form the corresponding formamide that may be reduced to alkyl amine 2.2. Suitable reducing agents include  $\text{NaBH}_4$  in the presence of  $\text{BF}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ . Alternatively, alkyl amine 2.2 may be synthesized by reacting amine 2.1 with trifluoroacetic anhydride, alkylating the corresponding amide with an alkylating agent such as an alkyl halide, and removing the trifluoroacetamide protecting group by treatment with base such as  $\text{NaOH}$ .

Chloride 2.5 may be prepared by treating picolinic acid 2.3 with excess thionyl chloride to form acid chloride 2.4 that is then exposed to di-*t*-butyl dicarbonate and pyridine to give chloride 2.5. Coupling of the alcohol of the alkyl amine 2.2 with chloride 2.5 under basic conditions gives ether 2.6 than can be converted directly to aldehyde 2.7 by reduction with diisobutylaluminum hydride or in two steps by reduction of ester 2.6 to the alcohol followed by oxidation to the aldehyde.

SCHEME 2

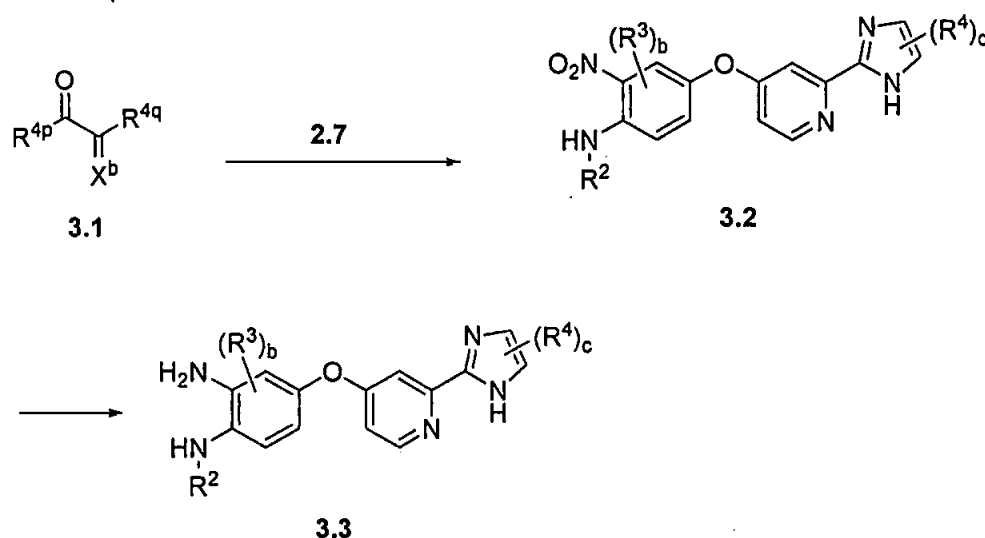


Scheme 3 illustrates the formation of the imidazole ring. Aldehyde 2.7 can be reacted with compound 3.1 wherein  $\text{X}^b$  is  $=\text{O}$  or  $=\text{NHOH}$  and  $\text{R}^{4p}$  and  $\text{R}^{4q}$  are independently

47

H or  $R^4$ , wherein  $R^4$  is as previously defined, provided that at least one of  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  is  $R^4$ . The reaction may be carried out in a polar solvent such as an ethyl acetate/ethanol mixture and in the presence of  $NH_4OH$  to provide compound 3.2. The nitro group of compound 3.2 can be reduced to amine 3.3 by treatment with a reducing agent such as sodium dithionite ( $Na_2S_2O_4$ ).

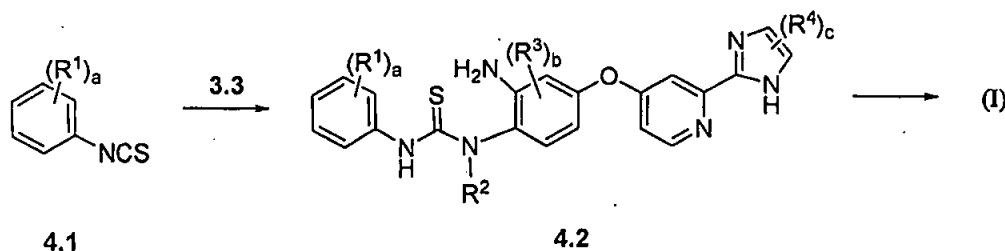
SCHEME 3



Schemes 4 illustrates formation of the benzimidazole ring. Diamine 3.3 is reacted with thioisocyanate 4.1 to provide thiourea 4.2. Treatment of 4.2 with a desulfurizing agent gives a compound of Formula (I). The term "desulfurizing agent" refers to agents suitable for effecting ring closure such as  $FeCl_3$ , 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (Mukaiyama reagent), 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride,  $POCl_3$ , or an alkyl halide such as methyl iodide. Modified Mukaiyama reagents may also be used (Journal of Organic Chemistry, Vol. 70, No. 7, 2005 pgs. 2835-2838).

15

SCHEME 4



Compounds of the invention may alternatively be synthesized by modifying the sequence of the coupling reactions. Scheme 5 illustrates coupling of 5.1 with 5.2 to form

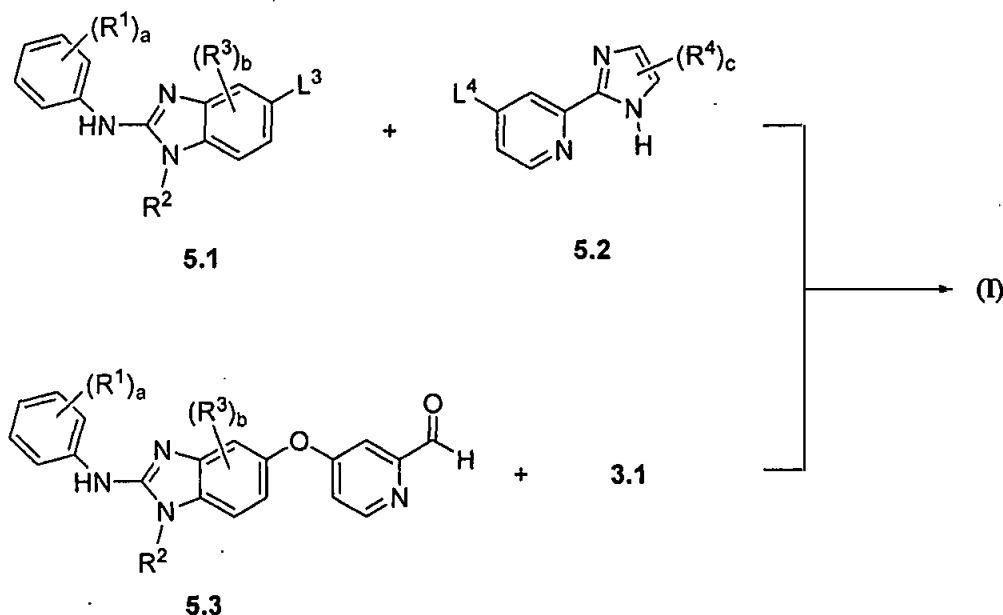


48

the ether linkage and the coupling of 5.3 with 3.1 to form the imidazole ring as the penultimate step to forming the fully coupled pentacyclic core. For intermediates 5.1 and 5.2, one of  $L^3$  or  $L^4$  is halo and the other of  $L^3$  or  $L^4$  is OH. These intermediates may be prepared as shown in the previous schemes by employing suitable starting materials and/or protecting groups in the proper reaction sequences. Such factors are within the skill in the art. Aldehyde 5.3, for example, may be prepared by reduction of the corresponding carbonitrile, the synthesis of which is shown in Example 71, with diisobutylaluminum hydride. Reaction of aldehyde 5.3 according to Scheme 3 above with ketone 3.1 affords compounds of Formula (I).

10

## SCHEME 5



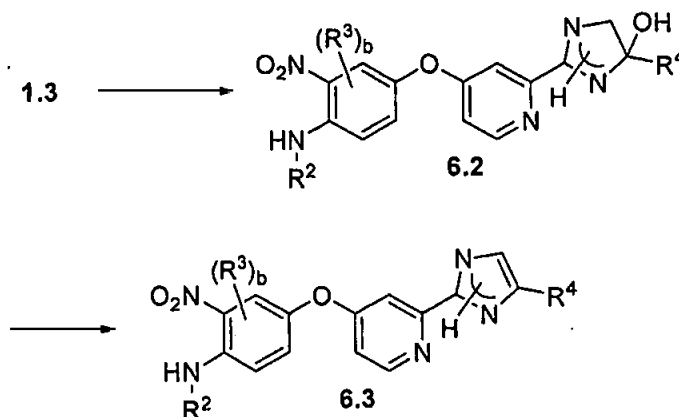
It will be appreciated that the imidazole intermediates used in the coupling reactions can be prepared using other synthetic routes. One such method is shown in Scheme 6. Compound 1.3, where Z is cyano, is converted to a compound where Z is an amidino group. This transformation can be effected by reacting 1.3 with an alkoxide, such as methoxide, to convert the carbonitrile to an imidate ester that is next reacted with an ammonium reagent such as ammonium acetate or ammonium benzoate to form the amidine. Reaction of the amidine with compound (Va), wherein  $X^a$  is a leaving group, provides the alkylated and cyclized compound 6.2 or a tautomer thereof. Heating compound 6.2 leads to the elimination of water (dehydration) and the formation of intermediate 6.3. Other dehydration conditions include treatment of 6.2 with organic acids such as acetic acid, methanesulfonic acid,

camphorsulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, and trifluoroacetic acid, as well as with inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid. The four reactions -formation of imidate ester, formation of amidine, alkylation/cyclization, and dehydration- are typically performed in a one pot sequence.

50

5

SCHEME 6



The compounds of the invention are useful *in vitro* or *in vivo* in inhibiting the growth of cancer cells. The compounds may be used alone or in compositions together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Suitable pharmaceutically acceptable carriers or excipients include, for example, processing agents and drug delivery modifiers and enhancers, such as, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, monosaccharides, disaccharides, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, dextrose, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, polyvinylpyrrolidinone, low melting waxes, ion exchange resins, and the like, as well as combinations of any two or more thereof. Other suitable pharmaceutically acceptable excipients are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), incorporated herein by reference.

While the compounds of the invention can be administered as the sole active pharmaceutical agent, they can also be used in combination with one or more other agents used in the treatment of cancer. The compounds of the present invention are also useful in combination with known therapeutic agents and anti-cancer agents, and combinations of the presently disclosed compounds with other anti-cancer or chemotherapeutic agents are within the scope of the invention. Examples of such agents can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition

(Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Such anti-cancer agents include, but are not limited to, the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic/cytostatic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors and other angiogenesis inhibitors, inhibitors of cell proliferation and survival signaling, apoptosis inducing agents and agents that interfere with cell cycle checkpoints. The compounds of the invention are also useful when co-administered with radiation therapy.

The present invention will be understood more readily by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and are not intended to be limiting of the present invention.

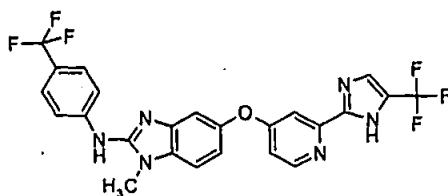
In the Examples below as well as throughout the application, the following abbreviations have the following meanings. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

|    |        |                                                            |
|----|--------|------------------------------------------------------------|
|    | APCI   | Atmospheric pressure chemical ionization mass spectroscopy |
|    | cm     | Centimeter                                                 |
|    | °C     | Degrees Celcius                                            |
| 20 | DIPEA  | Diisopropylethylamine                                      |
|    | DMC    | 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride                |
|    | DMSO   | Dimethylsulfoxide                                          |
|    | EtOAc  | Ethyl Acetate                                              |
|    | EtOH   | Ethanol                                                    |
| 25 | g      | Grams                                                      |
|    | h      | Hour                                                       |
|    | HPLC   | High Performance Liquid Chromatography                     |
|    | IPA    | Isopropyl alcohol                                          |
|    | L      | Liter                                                      |
| 30 | LCAP   | Liquid Chromatography Area Percent                         |
|    | MeCN   | Acetonitrile                                               |
|    | mL     | Milliliters                                                |
|    | NaOMe  | Sodium Methoxide                                           |
|    | 1-PrOH | 1-Propanol                                                 |
| 35 | TEA    | Triethylamine                                              |
|    | TFAA   | Trifluoroacetic anhydride                                  |
|    | THF    | Tetrahydrofuran                                            |

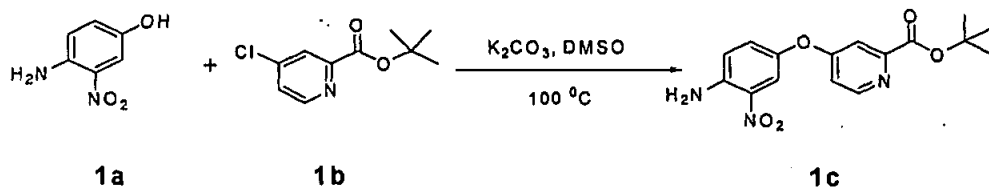
#### Example 1

52

Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine



Step 1



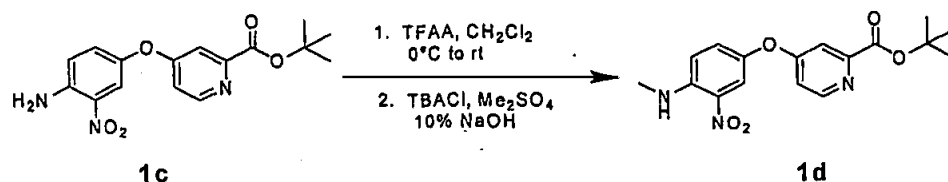
5

A 500 mL three-neck flask was fitted with a mechanical stirrer and charged with  $K_2CO_3$  (4.15 g, 30 mmol). The vessel was sealed, evacuated, and flame dried. The apparatus was allowed to cool to room temperature and purged with argon. To the reaction flask was added 4-amino-3-nitrophenol **1a** (3.08g, 20 mmol), *tert*-butyl 4-chloropyridine-2-carboxylate **1b** (5.2 g, 24 mmol) and dry DMSO (dimethylsulfoxide 30 mL). The resulting mixture was stirred vigorously and heated to 100 °C for 14 h. The reaction was poured over iced phosphate buffer (pH = 7) and the reaction flask was rinsed well with MTBE (methyl *tert*-butyl ether) and water. The combined biphasic mixture was filtered through Celite (>2 cm pad). The layers were partitioned and separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (3 X 100 mL). The combined organic layers were washed with water (5 X 100 mL), dried ( $MgSO_4$ ), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto  $SiO_2$ , and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1 hexanes-EtOAc (ethyl acetate)) to furnish 4.92 g (14.9 mmol, 74% yield) of **1c** as a yellow brown solid.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (dd,  $J$  = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd,  $J$  = 2.8, 5.8, Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; mp 163-166 °C.

20

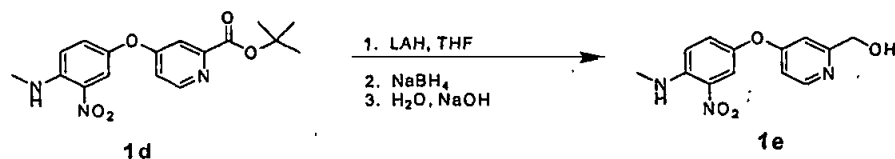
53

## Step 2



To a solution of the nitroaniline **1c** (5.62 g, 17 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added TFAA (trifluoroacetic anhydride 2.4 mL, 3.6 g, 17 mmol). The cooling bath was then removed and the reaction maintained at room temperature for 2 h. The reaction was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and TBACl (tetrabutylammonium chloride, 2.5 g, 8.5 mmol),  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (dimethylsulfate 3.2 mL, 4.3 g 34 mmol), and 10% NaOH (34 mL) were added. The resulting mixture was stirred vigorously for 4 h at room temperature. The reaction was diluted with water and the resulting layers were partitioned and separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 100 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 X 100 mL), dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 hexanes/EtOAc) to give 4.5 g (13.0 mmol, 76%) of **1d** as a yellow-orange solid.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.04 (br d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.25 (app dd,  $J = 2.8, 9.1$  Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.04 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 1.59 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; mp  $187\text{--}189^\circ\text{C}$ .

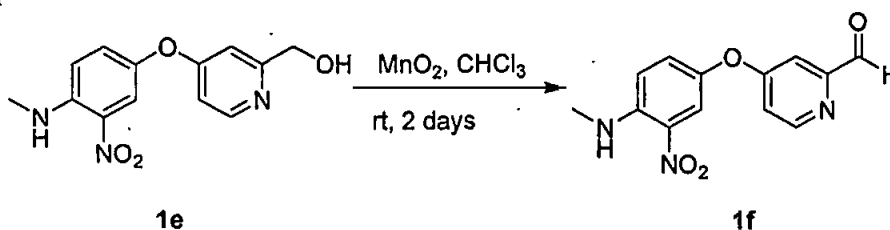
## Step 3



A flame-dried 500 mL three necked round bottom flask purged with  $\text{N}_2$  was charged with LAH (lithium aluminum hydride, 3.0 g, 75 mmol) and dry THF (240 mL). The resulting suspension was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and *t*-butyl ester **1d** (20.7 g, 60 mmol) was slowly added while keeping the internal reaction temperature under  $5^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $0^\circ\text{C}$  for 2 h followed by stirring at room temperature overnight.  $\text{NaBH}_4$  (2.27 g, 60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional hour at room temperature. The reaction mixture was then treated with successive dropwise addition of water (3 mL), 15% NaOH (3 mL), and water (9 mL). The resulting mixture was filtered

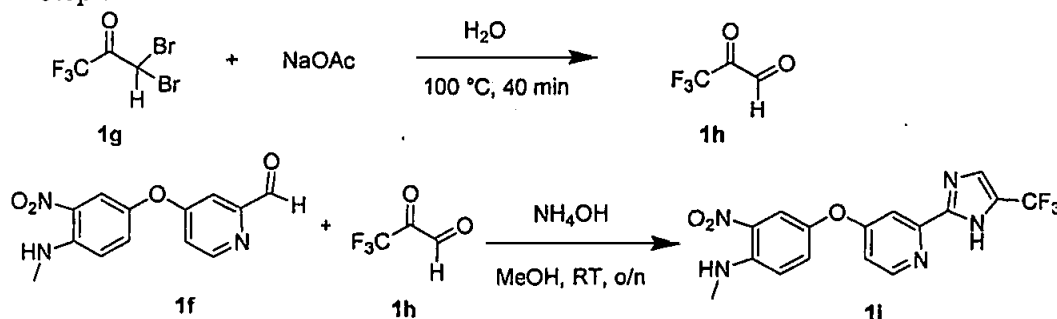
through Celite, and the remaining solids were washed with EtOAc and methanol. The combined organic portions were evaporated and the resulting crude residue was adsorbed onto SiO<sub>2</sub> and purified by flash chromatography (97 : 3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) to afford 7.63 g (27.7 mmol, 46%) of a red-orange solid as **1e**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

## Step 4



A 100 mL round bottom flask was charged with benzyl alcohol **1e** (1.38 g, 5.0 mmol), MnO<sub>2</sub> (6.52 g, 75 mmol) and CHCl<sub>3</sub> (20 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 2 days. The reaction mixture was filtered through Celite, and the remaining solids were washed successively with CHCl<sub>3</sub> and EtOH. The combined organic portions were evaporated, adsorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (98: 2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give 790 mg (2.89 mmol, 58%) of an orange solid as **1f**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 2.47, 5.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 3.08 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

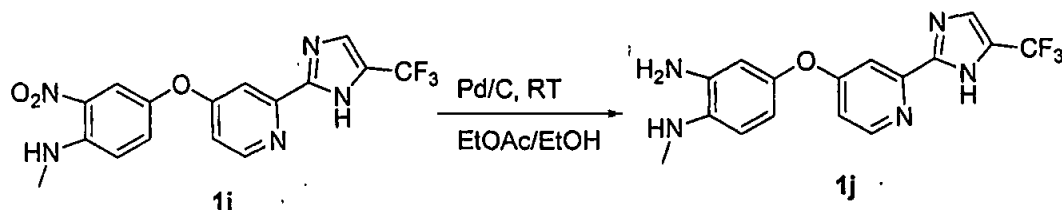
## Step 5



Imidazole ring formation (Baldwin, J. J.; Engelhardt, E. L.; Hirschmann, R; Lundell, G. F.; Ponticello, G. S. J. Med. Chem 1979, 22, 687): Compound **1g** (Lancaster (Windham, NH), 25.75 mL, 136.5 mmol) was added to a solution of NaOAc (sodium acetate, 22.4 g, 273 mmol) in H<sub>2</sub>O (60 mL) and the resulting solution heated to 100 °C for 40 min. After cooling to room temperature, the solution of **1h** was added to a suspension of **1f** (25 g, 91

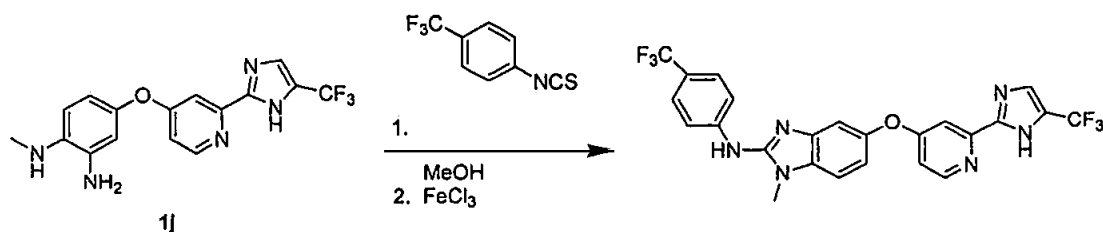
mmol) in  $\text{NH}_4\text{OH}$  (150 mL) and methanol (450 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (thin layer chromatography, 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) showed complete consumption of **1f**. The crude product was concentrated into an aqueous slurry, and partitioned with saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The aqueous phase was  
 5 extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the combined organics washed with brine, then dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated to give 31.6 g of **1i** (83 mmol) as an orange solid (91 % yield).

## Step 6



A slurry of nitroaniline **1i** (45.76 g, 120 mmol) in MeOH (220 mL) and EtOAc (200  
 10 mL) was sparged with  $\text{N}_2$  for 20 min, and then charged with a suspension of 10 %  $\text{Pd/C}$  (12.77 g, 120 mmol) in MeOH (60 mL). The reaction was purged with  $\text{H}_2$  and maintained under a  $\text{H}_2$  atmosphere for 2 days. The reaction was filtered through a pad of Celite and the collected solids were washed successively with MeOH and EtOAc. The combined organic  
 15 filtrates were evaporated, the resulting solid was azeotroped with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and then dried overnight under vacuum to give 40.17 g (115 mmol) of **1j** as a tan powder (96% yield).  
 LCMS  $m/z$  336.1 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R = 1.81$  min.

## Step 7



4-Trifluoromethylphenyl isothiocyanate (23.37 g, 115 mmol) was added to a  
 20 stirring solution of diamine **1j** (40.17 g, 115 mmol) in MeOH (460 mL) at room temperature. The reaction was maintained at room temperature for 16 h. After the reaction was judged complete, a solution of  $\text{FeCl}_3$  (20.52g, 126.5 mmol) in MeOH (50 mL) was added to the reaction and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The crude reaction mixture was added to a 3 L separatory funnel containing EtOAc (750  
 25 mL) and water (750 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted

5/6

with EtOAc (aqueous phase saved). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution, water, and brine, then dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. The saved aqueous phase was made basic (pH ≈ 10) by addition of saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and the resulting slurry was added to a 3 L separatory funnel

5 containing EtOAc (500 mL). The mixture was agitated and the resulting emulsion was filtered through filter paper, and the layers were then separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The organic layers were combined, washed with brine, then dried (MgSO<sub>4</sub>), added to previously extracted material and concentrated. The combined product was triturated with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL), adsorbed onto SiO<sub>2</sub> and purified by

10 flash chromatography. A final trituration of material with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produced {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine as a pure, white solid. LCMS (liquid chromatography mass spectroscopy) *m/z* 519.1 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (app d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 2.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LCMS *m/z* = 519.0, *t<sub>R</sub>* = 2.57 min

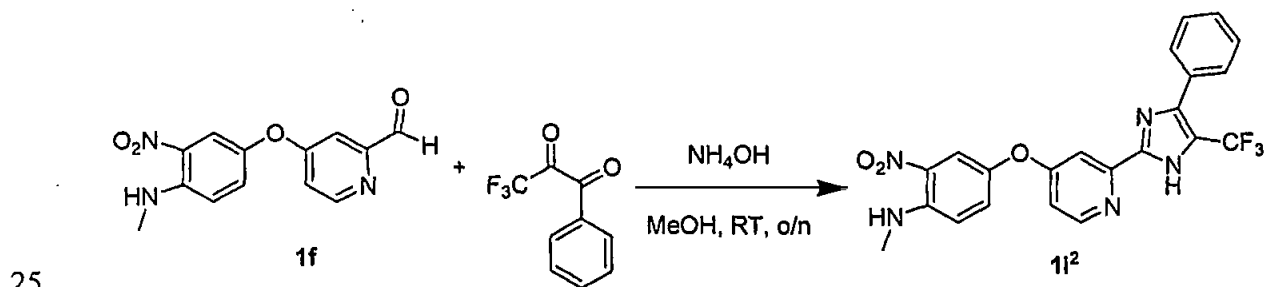
15 (MH<sup>+</sup>); Anal. calc'd for C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O: C 55.6, H 3.11, N 16.21; Found: C 55.81, H 3.43, N 16.42; mp: 217 – 220 °C (dec.).

The following example describes methods for preparing disubstituted imidazole

20 compounds.

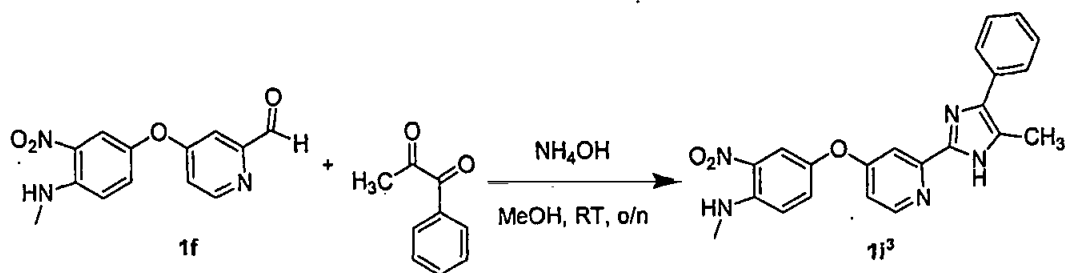
#### Example 1a

Intermediate 1i<sup>2</sup> was synthesized following step 5 of Example 1 using 3,3,3-trifluoro-1-phenylpropane-1, 2-dione hydrate as shown below (MeOH = methanol, RT = room temperature, o/n=overnight, min = minutes):

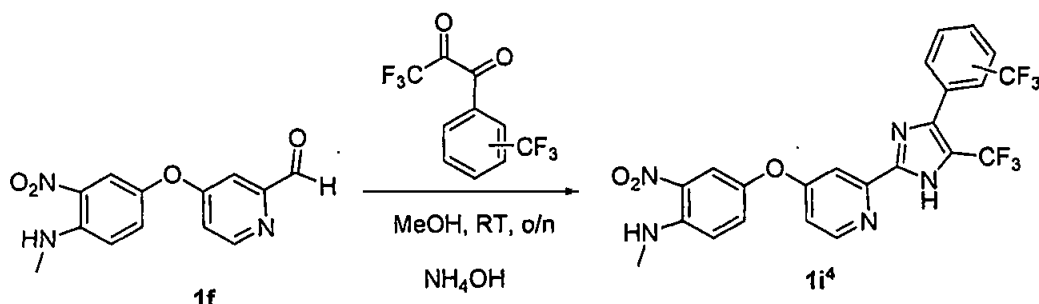


Intermediate 1i<sup>3</sup> was synthesized following step 5 of Example 1 using 1-phenyl-1,2-propanedione instead of 1h as shown below:



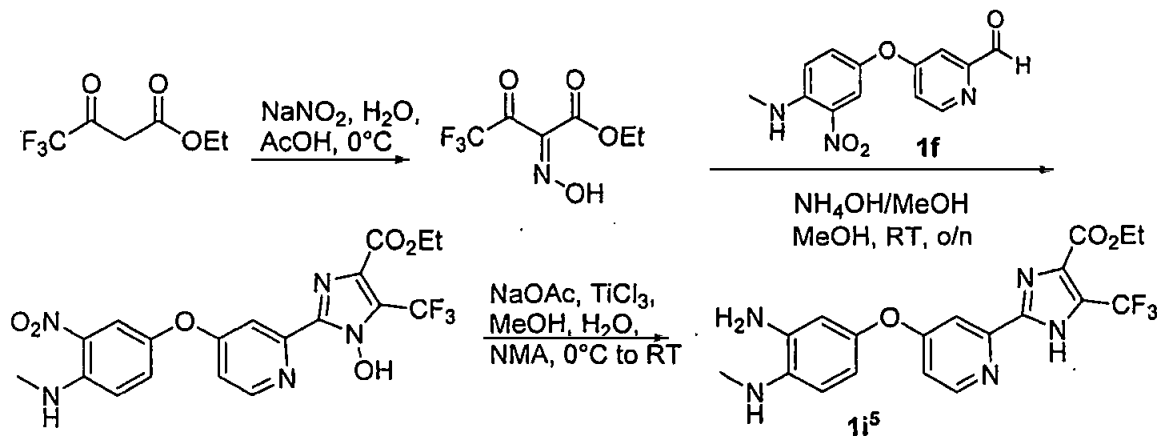


Intermediate **1i<sup>4</sup>** was synthesized following step 5 of Example 1 using 1-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2-propanedione or 1-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2-propanedione as shown below:



5

Intermediate **1i<sup>5</sup>** was synthesized following step 5 of Example 1, coupled with procedures in US Patent No. 5,374,615, using ethyl (2Z)-4,4,4-trifluoro-2-(hydroxyimino)-3-oxobutanoate made from ethyl 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate as shown below (AcOH = acetic acid, NaOAc = sodium acetate, NMA = N-methyl acetamide):

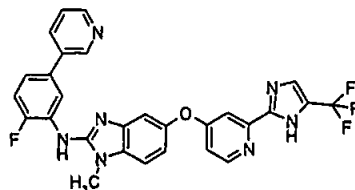


10

## Example 2

Preparation of (2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine

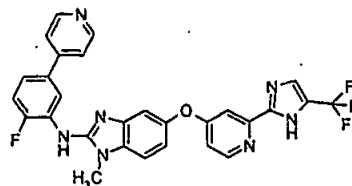
57



(2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 3-(4-Fluoro-3-isothiocyanato-phenyl)-pyridine. LCMS  $m/z$  546.1 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  1.82 min.

### Example 3

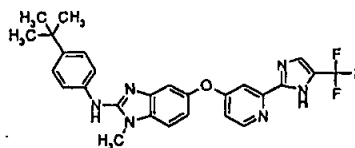
Preparation of (2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine



(2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-(4-Fluoro-3-isothiocyanato-phenyl)-pyridine. LCMS  $m/z$  546.5 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  1.83 min.

### Example 4

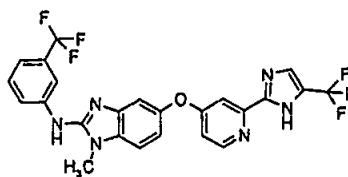
Preparation of (4-*tert*-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine



(4-*tert*-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-*tert*-butylphenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  425.4 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.56 min.

### Example 5

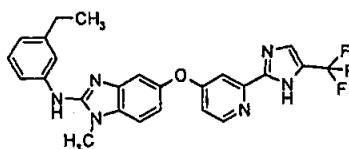
Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine



{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 3-(trifluoromethyl)phenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  519.4 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.36 min.

#### Example 6

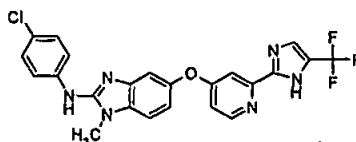
Preparation of (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine



(3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 3-ethyl phenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  479.4 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.32 min.

#### Example 7

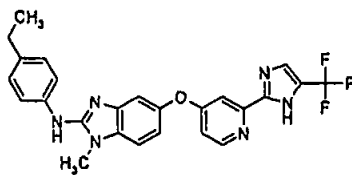
Preparation of (4-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine



(4-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-chlorophenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  485.4 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.23 min.

#### Example 8

Preparation of (4-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine



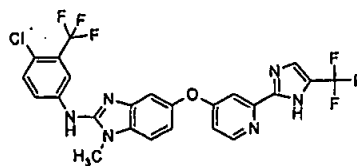
60

(4-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yl-oxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-ethylphenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  479.5 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.31 min.

5

## Example 9

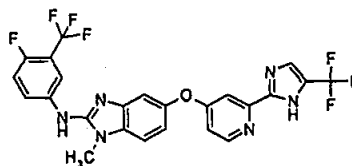
Preparation of (4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine



(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  553.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.51 min.

## Example 10

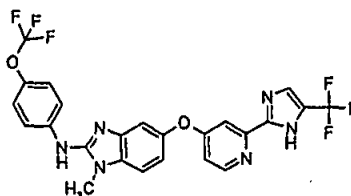
Preparation of (4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine



(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  537.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.40 min.

## Example 11

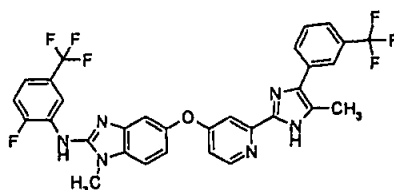
Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine



{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine was synthesized as described above in Step 7 of Example 1 using 4-(trifluoromethoxy)phenylisothiocyanate. LCMS  $m/z$  535.4 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.24 min.

### Example 12

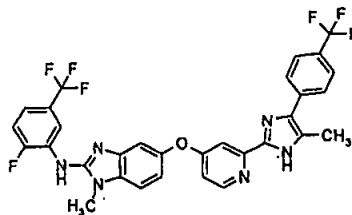
Preparation of (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine



(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine was synthesized using similar procedures as described above in Example 1 using 2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate. LCMS  $m/z$  627.5 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.79 min.

### Example 13

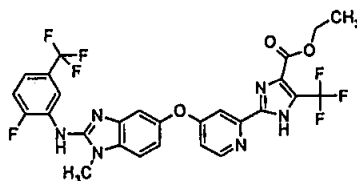
Preparation of (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine



(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine was synthesized using similar procedures as described above in Example 1 using 2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate. LCMS  $m/z$  627.5 (MH<sup>+</sup>),  $R_t$  2.79 min.

### Example 14

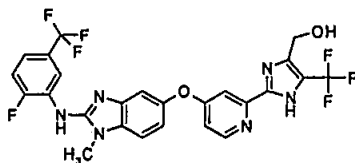
Preparation of 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester



- 5            2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester was synthesized using similar procedures as described above in Example 1 using 2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate. LCMS  $m/z$  609.5 ( $MH^+$ ).

#### Example 15

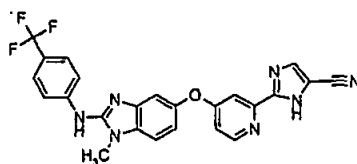
- 10           Preparation of (2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl)-methanol



- Red-Al (sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride, 65% wt in toluene, 0.1 mL) was added dropwise to a solution of 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester (0.0104 g, 0.017 mmol) in toluene. Effervescence was observed and after 20 min, the reaction was quenched with  $H_2O$ , NaOH and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with  $H_2O$ , dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated to give 5.9 mg of crude (2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl)-methanol which was further purified by RP HPLC (reverse phase HPLC) to give 1.1 mg of the pure compound (98% purity). LCMS  $m/z$  567.1 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.40 min.

#### Example 16

- Preparation of 2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile



A slurry of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine was prepared according to Example 1 (1.83 g, 3.4 mmol) and 28 % NH<sub>4</sub>OH (23 mL) in MeOH (10 mL) was sealed in a tube and heated to 140 °C for 3 h. The reaction was monitored by LCMS. Then, the crude reaction mixture was added to a separatory funnel and partitioned with EtOAc (50) and water (50 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The organic layers were combined, washed with brine, then dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. The crude product was adsorbed onto SiO<sub>2</sub> and purified by flash chromatography to give 2-{4-[1-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile as a white solid. LCMS *m/z* 476.1 (MH<sup>+</sup>)

#### Examples 17-59b

The compounds shown in the following Table 1 (Examples 17-59b) were prepared following the procedures described for Examples 1-16. Various starting materials used in the synthesis of the compounds will be apparent to one of skill in the art (e.g. Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. *J. Chem Soc. Perkin Trans 1* 1990, 2293).

Table 1

| Example | Structure | Name                                                                                                                        | MH <sup>+</sup> |
|---------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 17      |           | (3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine              | 515.4           |
| 18      |           | {1-Methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine | 559.3           |

| Example | Structure | Name                                                                                                                                          | MH+   |
|---------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 19      |           | (3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                       | 507.1 |
| 20      |           | [4-Fluoro-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine | 539.3 |
| 21      |           | (4-Bromo-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                            | 529.1 |
| 22      |           | (4-Fluoro-3-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine               | 511.3 |
| 23      |           | {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yl-oxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine         | 551.2 |
| 24      |           | (2-Fluoro-5-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine               | 511.1 |
| 25      |           | (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine         | 537.0 |
| 26      |           | (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine              | 525.1 |

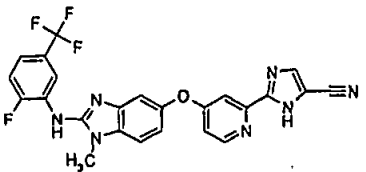
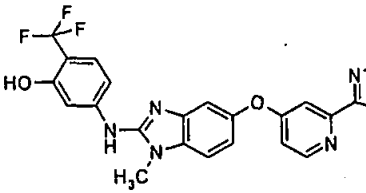


| Example | Structure | Name                                                                                                                                           | MH+   |
|---------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 27      |           | (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                   | 483.1 |
| 28      |           | (2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine          | 553.0 |
| 29      |           | (5-tert-Butyl-2-chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine               | 541.1 |
| 30      |           | (2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine             | 546.5 |
| 31      |           | (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine | 613.1 |
| 32      |           | (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine | 629.0 |
| 33      |           | {1-Methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine          | 595.1 |
| 34      |           | (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                    | 555.1 |

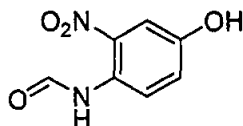
| Example | Structure | Name                                                                                                                                   | MH+   |
|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 35      |           | (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine       | 583.2 |
| 36      |           | (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine  | 553.1 |
| 37      |           | (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine  | 559.1 |
| 38      |           | (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine  | 575.1 |
| 39      |           | (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                | 529.3 |
| 40      |           | {1-Methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine           | 541.2 |
| 41      |           | (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine       | 547.2 |
| 42      |           | [4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine | 549.2 |

| Example | Structure | Name                                                                                                                                                           | MH+   |
|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 43      |           | 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester                  | 527.1 |
| 44      |           | 2-{4-[2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester | 625.0 |
| 45      |           | (2-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                          | 537.1 |
| 46      |           | (2-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                                            | 485.1 |
| 47      |           | (2,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                                       | 511.1 |
| 48      |           | (3,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                                       | 511.2 |
| 49      |           | {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yl-oxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(2-trifluoromethyl-phenyl)-amine                                  | 519.1 |
| 50      |           | (2-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine                                             | 479.2 |
| 51      |           | (4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone        | 609.2 |

| Example | Structure | Name                                                                                                                                                    | MH+   |
|---------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 52      |           | 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide | 556.1 |
| 53      |           | {1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-amine                     | 551.1 |
| 54      |           | (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{6-methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine          | 567.4 |
| 55      |           | {6-Methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine                   | 549.4 |
| 56      |           | (4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[1-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone           | 591.2 |
| 57      |           | {1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine                              | 533.1 |
| 58      |           | 2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide          | 538.1 |
| 59      |           | 2-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-ylamino}-5-trifluoromethyl-phenol                              | 535.3 |

| Example | Structure                                                                         | Name                                                                                                                          | MH+   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 59a     |  | 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile | 494.1 |
| 59b     |  | 3-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-ylamino}-6-trifluoromethyl-phenol   | 535.3 |

## Example 60

Preparation of *N*-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)-formamide

5            *N*-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)-formamide can be prepared according to the following procedure:

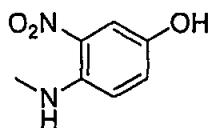
1. Set up a 3-L, 5-necked reaction flask fitted with an internal temperature probe, temperature controller, heating mantle, condenser, mechanical stirrer, 1-L addition funnel and a nitrogen inlet. The reactor is with nitrogen for 5 minutes.
- 10 2. Charge acetic anhydride (245 mL) to the flask. Stir under nitrogen.
3. Charge formic acid (125 mL) in one portion (an exotherm is observed due to the mixing and the reaction between acetic anhydride and formic acid).
4. Set internal temperature (IT) end point to 60 °C and start heating. After the internal temperature (IT) reaches 60 °C, stir and maintain for another 2 hours.
- 15 5. Cool contents with an ice bath.
6. When IT reaches ambient temperature (*ca* 20 °C), start adding a solution of 4-amino-3-nitrophenol (160 g) in 700 mL of anhydrous THF (tetrahydrofuran) via the 1-L addition funnel in portions so that IT does not exceed 40 °C. The product starts to precipitate out as a yellow solid.
- 20 7. When the addition is completed, replace the ice bath with a heating mantle. Set IT end point at 60 °C and start heating.

8. Monitor the reaction progress by HPLC. The reaction normally takes less than 1 hour.
9. When the starting material is <1 area%, add 500 mL of water. Cool to room temperature with an ice bath.
- 5 10. Collect the product by vacuum filtration. Wash the filter cake with 3x200 mL of water. Air-dry, and further dry in an oven at 50 °C at 27 in. Hg vacuum with a gentle air or nitrogen bleed until a consistent weight is reached.

20

## Example 61

## Preparation of 4-methylamino-3-nitrophenol



10

4-Methylamino-3-nitrophenol can be prepared according to the following procedure:

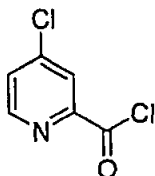
1. Set up a 500 mL, 3-necked reaction flask fitted with an internal temperature probe, and a nitrogen inlet. Flush the reactor with nitrogen for 5 minutes.
2. Charge *N*-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)-formamide (5 g) and anhydrous THF (tetrahydrofuran, 100 mL) to the reactor. Stir under N<sub>2</sub> to afford a yellow slurry.
- 15 3. Add the boron trifluoride diethyl etherate (3.83 mL) *via* syringe slowly.
4. Stir the reaction mixture for 30 minutes at room temperature.
5. Add the sodium borohydride (1.04 g) portion wise *via* an addition funnel.
6. Stir the reaction for one hour and monitor the reaction by HPLC every hour thereafter (reaction typically takes 3 hours).
- 20 7. When the HPLC sample shows the starting material is less than 1.0 % slowly add 1 M HCl (40 mL) *via* a syringe over a period of 10 minutes.
8. Stir for 60 minutes.
9. Add 1 M NaOH as needed *via* a syringe to bring pH to 7 ± 0.5.
- 25 10. Pour the reaction mixture into a 500 mL round bottom flask and concentrate under reduced pressure (20 mm Hg, at 25 °C) until *ca* 100 mL of clear liquid is removed.
11. Add water (100 mL) to the reaction vessel. Cool to 0 ± 2 °C with stirring. The product precipitates out as a red solid.

71

12. Collect the product by vacuum filtration through a coarse fritted funnel. Wash the filter cake with water (2 x 20 mL). Air-dry and then dry in an oven at 50 °C / 27 in. Hg until a consistent weight is reached. Submit samples for analysis.

## Example 62

## 5 Preparation of 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride

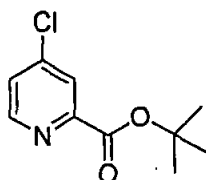


4-Chloropyridine-2-carbonyl chloride can be prepared according to the following procedure:

1. Set up a 5-L, 5-necked reaction flask fitted with an internal temperature (IT) probe, a temperature controller, heating mantle, condenser, mechanical stirrer, nitrogen inlet, 10 gas outlet on top of the condenser that is connected to a 2-L, 2-neck liquid trap that is in turn connected to a 12-L scrubber filled with approx. 6 liters of 8 M NaOH solution and stirred with a magnetic stirrer. Flush the reactor with nitrogen for 5 minutes and then shut off nitrogen flow.
- 15 2. Charge thionyl chloride (1.18L) to the reactor, followed by potassium bromide (38.4 g) while maintaining moderate stirring (*ca* 200 rpm).
3. Charge picolinic acid (397 g) to the reactor.
4. Set the IT end point at 80 °C and start heating.
5. Take samples and monitor the reaction progress by HPLC. The reaction normally 20 takes around 14 hours to go to completion. Extended heating will result in more dichlorination.
6. When the reaction is deemed complete (less than 1% of picolinic acid is present in the reaction mixture), stop heating. Remove the heating mantle.
7. When the IT is below 30 °C, transfer the liquid to a 3-L reaction flask. Rinse the 5- 25 L reactor with 700 mL of toluene. Transfer the rinses to the 3-L flask. Remove excess SOCl<sub>2</sub> and toluene under reduced pressure. Repeat the process with 2 x 700 mL of toluene. Remove all solvent yielding a yellow-orange solid. Toluene (400 mL) was added to the reaction mixture. Resulting mixture was carried on to the next step.

72

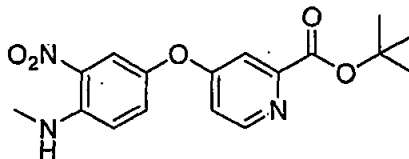
## Example 63

Preparation of 4-chloropyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester

4-Chloropyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester can be prepared according to the following procedure:

1. Equip a 12 L round bottom flask (4-necked) with a mechanical stirrer and a thermometer.
2. Charge the reactor with toluene (1 L), pyridine (977.7 g), and di-*t*-butyl dicarbonate (BOC)<sub>2</sub>O (855.5 g).
3. Cool the reactor so that the internal temperature is 0 °C.
4. Add the 4-chloropyridine-2-carbonyl chloride (686 g) to the reactor at such a rate as to keep the internal temperature of the reaction below 5 °C.
5. The reaction was allowed to slowly come up to room temp (~20 °C) and stirred for 16 hours.
6. When the reaction is deemed complete using HPLC (starting material < 0.5 area %) the reaction was washed with water (2 x 4 L), then 1 M HCl solution (2 x 2 L).
7. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove toluene and residual pyridine.
8. Toluene (500 mL) was added, and then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain the desired product.

## EXAMPLE 64

Preparation of 4-(4-methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester

4-(4-Methylamino-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester can be prepared according to the following procedure:

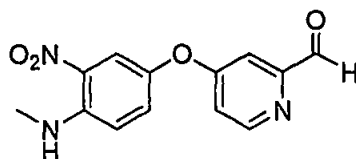
1. Equip a 3 L round bottom flask with a mechanical stirrer, thermometer and nitrogen inlet.



2. Charge the reactor with the  $K_2CO_3$  (123 g).
3. Bring the reaction vessel under inert atmosphere.
4. Charge the reactor with 4-methylamino-3-nitrophenol (100 g), 4-chloropyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester (127 g), and dry DMSO (1 L).
5. Stir the reaction vigorously and heat to 100 °C.
6. When the reaction is deemed complete using HPLC (< 0.5 area % 4-chloropyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester), pour the hot reaction mixture into 3 L of stirring cool water (by volume).
7. Isolate the desired compound by filtration, as an orange to orange-brown solid.
8. Rinse the isolated solid with water (2 x 200 mL) followed by heptane (2 x 200 mL).
9. Dry material in vacuum oven @ 45-50 °C until constant weight is achieved.

#### Example 65

Preparation of 4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)pyridine-2-carbaldehyde

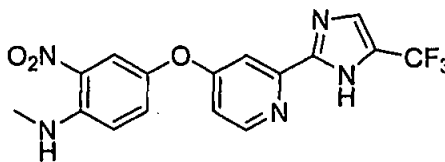


- 15      4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)pyridine-2-carbaldehyde can be prepared according to the following procedure:
1. Equip a 1000 mL round bottom flask with a nitrogen inlet, mechanical stirrer, and thermometer.
  2. Charge the reactor with 4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid *t*-butyl ester (10 g) via a powder funnel.
  3. Add 2-methyl THF (100 mL) via a powder funnel.
  4. Cool the reactor until an internal temperature of -25 °C.
  5. Add the DIBAL (diisobutylaluminum hydride, 1.5 M in toluene; 72 mL) via an addition funnel at such a rate as to keep the internal temperature under -15 °C.
  - 25 6. Analyze the reaction via HPLC or GC (gas chromatography), checking for the disappearance of ester.
  7. Stir the reaction at -20 °C, monitoring every hour.

8. If the reaction fails to progress after 2 hours, add another 0.5 equivalents of DIBAL (diisobutylaluminum hydride) and monitor the reaction. Keep repeating this step until all the ester has been consumed.
9. Once the reaction is complete quench slowly with MeOH (10 mL).
- 5 10. Add the potassium sodium tartrate (40 g) to 200 mL of water and stir to dissolve.
11. Add the aqueous solution to the reaction mixture and allow to warm to RT.
12. Add 2-methyl THF (100 mL) to the reaction vessel.
13. Heat the reaction to 50 °C for 1 hour with stirring.
14. Allow the phases to separate.
- 10 15. Remove the lower aqueous layer.
16. Filter the organic layer through a plug of celite.
17. Rinse the celite with 2-methyl THF (2 x 50 mL).
18. Add the reaction mixture to a 500 mL round bottom flask.
19. Concentrate the reaction mixture to ~50 mL by distillation.
- 15 20. Cool the reaction mixture to 0 °C with stirring.
21. Stir the reaction mixture for 1 hour at 0 °C.
22. Filter the reaction mixture through a coarse fritted filter.
23. Allow the solids to dry on the filter for 30 minutes to 1 hour.
24. Analyze the solids by GC and NMR to determine the % alcohol, slurrying in
- 20 methanol at 30 °C for 1 hour (5 mL of methanol per g of compound) if necessary to remove alcohol impurity.

#### Example 66

Preparation of 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-methyl-2-nitrobenzenamine



25

4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-methyl-2-nitrobenzenamine can be prepared according to the following procedure:

1. Equip a 2 L round bottom flask (3 necked) with a mechanical stirrer, internal temperature probe, temperature controller and condenser.
- 30 2. Charge the reactor with water (590 mL) via powder funnel.

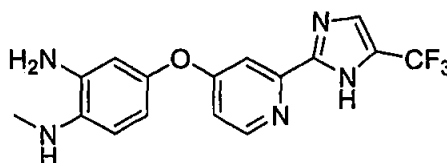
75

3. Begin stirring the mixture and charge the reactor with sodium acetate (240 g).
4. Rinse the flask used for the sodium acetate charge with water (30 mL).
5. Heat the reaction to 50 °C.
6. Add 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-one (395 g) portion-wise at 50 °C keeping  
5 the internal temperature of the reaction under 100 °C.
7. Heat the reaction to an internal temperature of 100 °C.
8. After stirring the reaction for 1 hour at 100 °C, remove a sample for analysis.
9. Keep stirring the reaction at 100 °C until the starting material is < 1.5 %.
10. Once the reaction is complete cool the reaction mixture to <65 °C.
- 10 11. While the reaction is cooling, equip a 5 L round bottom flask (jacketed 4 necked)  
with an internal temperature probe, temperature controller, reflux condenser and  
mechanical stirrer.
12. Charge the 5 L reactor with ethyl acetate (500 mL) via a powder funnel and begin  
stirring.
- 15 13. Charge the 5 L reactor with 4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)pyridine-2-  
carbaldehyde (200 g) via powder funnel.
14. Rinse the powder funnel with ethyl acetate (200 mL) into the 5 L reactor.
15. Charge the 5 L reactor with 95 % ethanol (1.3 L).
16. Transfer the pyruvaldehyde reaction mixture from the 2 L reactor to the 5 L reactor.  
20 Temperature of the mixture at this point is ~ 35 °C.
17. Slowly add conc. NH<sub>4</sub>OH (1.3 L) portion wise monitoring the temperature. The  
reaction is exothermic so the first 500 mL should be added in portions keeping the  
internal temperature under 50 °C. The total addition time is ~ 25 minutes. Elevated  
temperatures cause the final product to become redder.
- 25 18. Heat the 5 L reactor to 50 °C.
19. Stir the reaction mixture at 50 °C. Solution at this point is usually reddish-orange in  
color.
20. Monitor the reaction every hour until the reaction is complete.
21. Once the reaction is deemed complete, cool the reaction mixture to 0 °C for 2 hours.
- 30 22. Isolate the product by filtration through a coarse fritted glass filter.
23. Rinse the reactor with cold ethanol (150 mL). Transfer the rinse to the filter.

24. Charge the 5 L reactor with water (2L).
25. Stir and cool the reactor to 10 °C.
26. Transfer the wet cake from the filter to the 5 L reactor.
27. Stir at 10 °C for 60 minutes.
- 5 28. Filter the product through a coarse fritted glass filter.
29. Rinse the reactor with water (250 mL). Transfer the rinse to the filter.
30. Dry the wet cake on the filter for 1 hour.
31. Transfer the product to a 2 L round bottom flask (single neck) and tumble dry using a rotary evaporator with a bath temperature of 45 °C until a constant weight is recorded.

#### Example 67

Preparation of 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N1-methylbenzene-1,2-diamine



- 15 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N1-methylbenzene-1,2-diamine can be prepared according to the following procedure:
1. Equip a 2 L round bottom flask (4 neck) with a mechanical stirrer, internal temperature probe, temperature controller, nitrogen purge and reflux condenser.
2. Charge the reactor with EtOH (125 mL) via powder funnel. Begin stirring rapidly.
- 20 3. Charge the reactor with 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-methyl-2-nitrobenzenamine (50 g) via powder funnel.
4. Heat the reaction to 50°C.
5. While the reaction is heating, charge a 250 mL Erlenmeyer with water (75 mL) via a powder funnel. Begin stirring rapidly.
- 25 6. Charge the 250 mL Erlenmeyer with 3.0 eq. sodium carbonate (41.92 g) via a powder funnel.
7. Stir the mixture until all the solids are dissolved.
8. Once the suspension reaches 50°C, transfer the sodium carbonate mixture from the 250 mL Erlenmeyer to the reaction mixture via powder funnel.

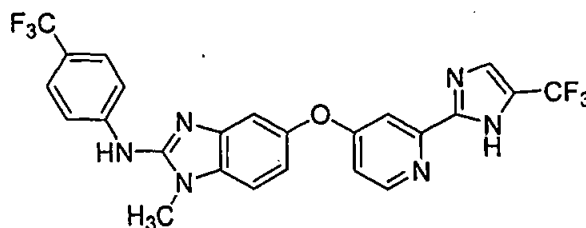
72

9. Charge a 250 mL Erlenmeyer with water (75 mL) via powder funnel. Begin stirring rapidly.
10. Charge the 250 mL Erlenmeyer with 1.0 eq. sodium dithionite (22.95 g) via powder funnel just before addition to the reaction flask.
- 5 11. Rapidly stir the solids until they are mostly dissolved.
12. Quickly transfer the sodium dithionite mixture from the 250 mL Erlenmeyer to the reaction mixture via powder funnel.
13. Stir the reaction at 50°C for 30 minutes.
14. Charge a 250 mL Erlenmeyer with water (75 mL) via powder funnel. Begin stirring rapidly.
- 10 15. Charge the 250 mL Erlenmeyer with 1.0 eq. sodium dithionite (22.95 g) via powder funnel just before addition to the reaction flask.
16. Rapidly stir the solids until they are mostly dissolved.
17. Quickly transfer the sodium dithionite mixture from the 250 mL Erlenmeyer to the reaction mixture via powder funnel.
- 15 18. Stir the reaction at 50°C for 30 minutes.
19. Charge a 250 mL Erlenmeyer with water (150 mL) via powder funnel.
20. Charge the 250 mL Erlenmeyer with 2.0 eq. sodium dithionite (45.90 g) via powder funnel just before addition to the reaction flask.
- 20 21. Rapidly stir the solids until they are mostly dissolved.
22. Quickly transfer the sodium dithionite mixture from the 250 mL Erlenmeyer to the reaction mixture via powder funnel.
23. Stir the reaction at 50°C for 60 minutes.
24. A sample is taken to verify the reaction completion.
- 25 25. If the reaction is  $\geq 98\%$  complete, go to step 36. If not then continue to step 26.
26. Charge the 2 L reaction flask with 1.0 eq. sodium dithionite (22.95 g) via powder funnel.
27. Rapidly stir the reaction mixture at 50°C for 60 minutes.
28. A sample is taken to verify the reaction completion.
- 30 29. If the reaction is  $\geq 98\%$  complete, go to step 36. If not then continue to step 30.
30. Charge the 2 L reaction flask with 1.0 eq. sodium carbonate (13.97 g) via a powder funnel.

31. Rapidly stir the reaction mixture at 50°C for 15 minutes.
32. Charge the 2 L reaction flask with 1.0 eq. sodium dithionite (22.95 g) via powder funnel.
33. Rapidly stir the reaction mixture at 50°C for 60 minutes.
- 5 34. A sample is taken to verify the reaction completion.
35. When the reaction is  $\geq 98\%$  complete, go to step 36
36. Once the reaction is deemed complete, charge the 2 L reaction flask with water (125 mL) via a powder funnel.
37. Cool the reaction mixture to 10°C and stir for 1 hour.
- 10 38. Isolate the product by filtration through a course fritted glass filter.
39. Rinse the reactor with water (50 mL). Transfer the rinse to the filter.
40. Dry the wet cake on the filter until it no longer drips.
41. Charge the 2 L reaction flask with water (500 mL) via a powder funnel.
42. Transfer the cake back into the reaction flask via a powder funnel.
- 15 43. Stir material at room temperature for 60 min.
44. Isolate the product by filtration through a course fritted glass filter.
45. Rinse the reactor with water (25 mL). Transfer the rinse to the filter.
46. Dry the wet cake on the filter for about 1 hour.
47. Transfer the product to a 2 L round bottom flask (single neck) and slowly tumble dry
- 20 using a rotary evaporator with a bath temperature of 50 °C until a constant weight is recorded.

#### Example 68

Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine.



25 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine can be prepared according to the following procedure:

1. Equip a 2-L, 4-neck round bottom flask with a mechanical stirrer, internal temperature probe, temperature controller, nitrogen purge and condenser.
2. Charge the reactor with 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N1-methylbenzene-1,2-diamine (200 g) via powder funnel.
- 5 3. Charge the reactor with acetonitrile (1 L) via powder funnel.
4. Begin stirring the mixture at ambient temperature and under a nitrogen atmosphere.
5. After  $20 \pm 5$  min, charge the reactor with 4-trifluoromethylphenyl isothiocyanate (104 g) via powder funnel.
6. A sample is taken 30 min after addition of the isothiocyanate to verify reaction completion.
- 10 7. Once the reaction is complete, filter the mixture through a coarse fritted glass filter.
8. Rinse the reactor with acetonitrile (200 mL). Transfer the rinse to the filter.
9. Wash the removed solids with acetonitrile (200 mL).
10. Transfer the filtrate to a 3-L, 4-neck round bottom flask with a mechanical stirrer, internal temperature probe, temperature controller, nitrogen purge and condenser.
- 15 11. Charge the reactor with N,N-diisopropylethylamine via powder funnel.
12. Charge the reactor with 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride via powder funnel in four equivalent portions every 10 min (total addition time of 30 min). After the final addition, allow the reaction mixture to stir an additional 10 min.
- 20 13. Heat the reaction to  $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
14. A sample is taken 30 minutes after heating the mixture to verify reaction completion.
15. Once the reaction is complete, transfer the reaction mixture through an in-line 0.2  $\mu\text{m}$  capsule filter to a 3-L round bottom flask equipped as in step 10.
- 25 16. Add the water via powder funnel.
17. Heat the reaction to  $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
18. After heating for 2 h, allow the reaction mixture to cool to  $20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stir an additional 1 h.
19. Isolate the product by filtration through a medium fritted glass filter.
- 30 20. Rinse the reactor with 2:1 acetonitrile/water (300 mL). Transfer the rinse to the filter.
21. Wash the filter cake with 2:1 acetonitrile/water (300 mL).

22. Dry the wet cake on the filter for about 1 hour.
23. Transfer the product to a drying dish and dry the material in a vacuum oven at  $70 \pm 5$  °C with a small bleed of nitrogen until the amount of residual acetonitrile is less than 410 ppm. 
- 5 24. To recrystallize, product is heated to reflux in 15 volumes (weight to volume) of EtOH in a reactor equipped with a mechanical stirrer, internal temperature probe, temperature controller, nitrogen purge and condenser.
25. The mixture is refluxed for 30 minutes when a distillation head is substituted for the condenser.
- 10 26. EtOH is distilled off until 4 volumes remain. Heating is stopped and one volume of water is added.
27. The mixture is allowed to cool to 0 – 5 °C.
28. Isolate the product by filtration through a medium fritted glass filter.
29. Rinse the reactor with 4:1 EtOH/water (1 volume). Transfer the rinse to the filter.
- 15 30. Wash the filter cake with water (1 volume).
31. Dry the wet cake on the filter for about 1 hour.
32. Transfer the product to a drying dish and dry the material in a vacuum oven at  $50 \pm 5$  °C with a small bleed of nitrogen until constant weight is attained.

#### Example 69

- 20 Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine
- 4-Trifluoromethylphenyl isothiocyanate (200 mg, 1 mmol) was added to a mixture of 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N1-methylbenzene-1,2-diamine (350 mg, 1 mmol) in 3 mL of acetonitrile. The reaction was stirred for 20 min at
- 25 ambient temperature and was monitored by HPLC. Triethylamine (0.3 mL, 2.2 mmol) was added followed by 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (270 mg, 1.05 mmol). The reaction mixture was heated to 50 °C for 5 h. The heating was stopped and 1.5 mL of water was added. After stirring the mixture for 2 h, the solid was collected by filtration and washed with 2:1 acetonitrile/water ( $3 \times 1$  mL) to afford 317 mg (61%) of the title compound.

30

#### Example 70

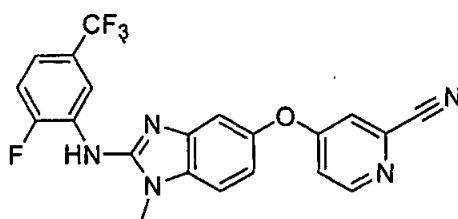
Preparation of {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine



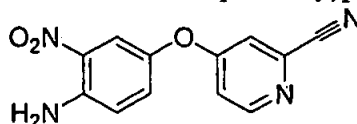
4-Trifluoromethylphenyl isothiocyanate (200 mg, 1 mmol) was added to a mixture of 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N1-methylbenzene-1,2-diamine (350 mg, 1 mmol) in 3 mL of acetonitrile. After stirring for 20 min at ambient temperature, HPLC analysis showed complete conversion. A mixture of thiourea (553 mg, 1 mmol) in POCl<sub>3</sub> (3 mL) was stirred at ambient temperature. After 4 h, the mixture was heated to approximately 50 °C. After heating for 2 h and monitored by HPLC, the title compound was provided.

### Example 71

Preparation of 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile

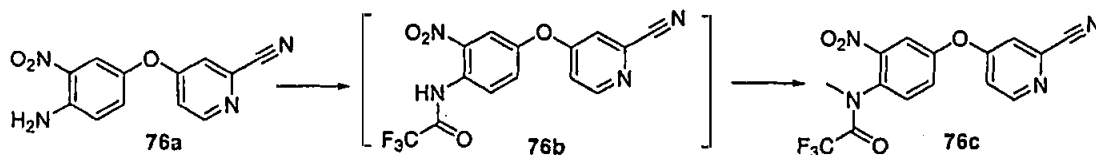


Step 1. Synthesis of 4-(4-Amino-3-nitro-phenoxy)pyridine-2-carbonitrile



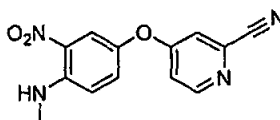
Potassium carbonate (9 g) was dried *in vacuo* with heating, cooled to room temperature under nitrogen. 4-Amino-3-nitrophenol (3.4 g), 4-chloro-2-cyanopyridine (3.0 g) and dimethylsulfoxide (30 mL, anhydrous) were added. The system was stirred under nitrogen as it was heated to 103 °C, and held at this temperature for 1 hr. The reaction was then cooled to room temperature, poured onto ice/H<sub>2</sub>O (500 mL) the precipitate was collected, washed (H<sub>2</sub>O), dissolved (EtOAc), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and stripped to a solid. This was suspended (Et<sub>2</sub>O), collected, air-dried 4.1 g (73.5%) and a second crop was collected (0.55 g, 10%). *M/z*=257 (*M*+1).

Step 2. Synthesis of N-[4-(2-Cyano-pyridin-4-yloxy)-2-nitro-phenyl]-2,2,2-trifluoro-N-methyl-acetamide



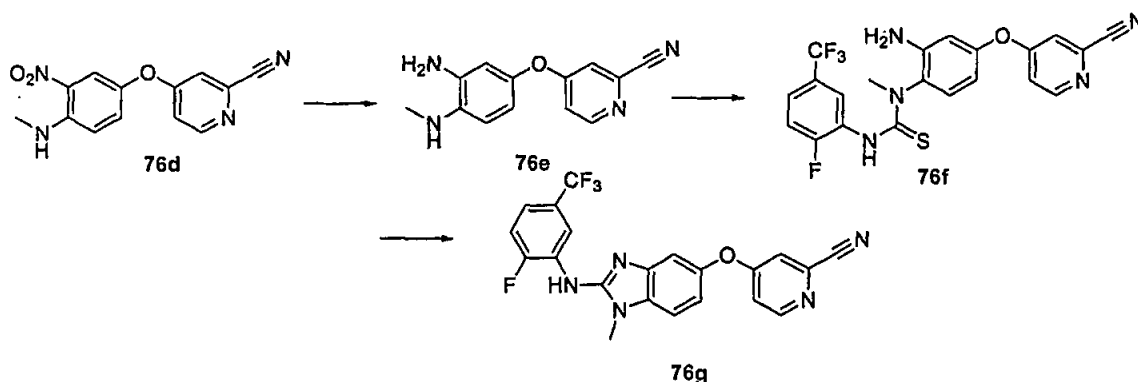
Potassium carbonate (1.6 g) was dried *in vacuo* with heating, cooled to room temperature and suspended in dichloromethane (30 mL) with 4-(4-amino-3-nitro-phenoxy)pyridine-2-carbonitrile (2.0 g) under nitrogen. This was cooled to 0°C and neat trifluoroacetic anhydride (2.2 mL) was added. After 10 min at 0°C, the mixture was diluted with dichloromethane, washed (H<sub>2</sub>O, aq. NaCl), dried (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), filtered and stripped to a yellow foam. *M/z*=353 (*M*+1). This product was used without purification. Iodomethane (0.53 mL) was added to a suspension of potassium carbonate (1.858 g) in dimethylformamide DMF (30 mL containing compound **76b** (7.8 mmol) under nitrogen. The suspension stirred at room temperature overnight, then poured onto H<sub>2</sub>O (300 mL), extracted (Et<sub>2</sub>O, 3x 150 mL), the combined extracts were washed (H<sub>2</sub>O, aq. NaCl), dried (potassium carbonate), filtered and stripped to yield an orange oil (7.4922 g). *m/z* = 367 (*M*+1).

Step 3. Synthesis of 4-(4-Methylamino-3-nitro-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile



NaOH (1 mL, 1N aq.) was added dropwise to a solution of N-[4-(2-cyano-pyridin-4-yloxy)-2-nitro-phenyl]-2,2,2-trifluoro-N-methyl-acetamide (**76c**, 440 mg) in ethanol (6 mL) at room temperature. After 40 min, the mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (20 mL) and cooled to 0°C. Bright orange crystals were collected, washed (H<sub>2</sub>O) and air-dried (311.1 mg 94%). *m/z*=271 (*M*+1)

Step 4. Synthesis of 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile:

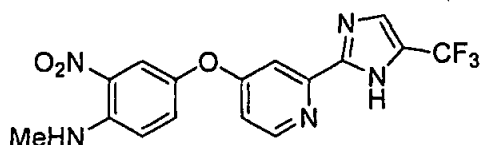


Palladium on carbon (46 mg, 10% w/w) was suspended in MeOH (2 mL) under

nitrogen. The resulting suspension was added, under nitrogen, to a suspension of 4-(4-methylamino-3-nitro-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile (311 mg) in MeOH (3mL) at room temperature. The atmosphere was exchanged with hydrogen, and the system stirred vigorously under 1 atm hydrogen for 1 h. The atmosphere was then exchanged for nitrogen, the mixture was filtered (celite) and the filtrate was used without further purification in the next reaction.  $M/z = 242$  ( $M+1$ ). 2-fluoro-5-trifluoromethylphenylisothiocyanate (250 mg) was added to a solution of compound 76e in MeOH (10 mL). The solution was stirred at reflux for 2 h. Then, anhydrous  $FeCl_3$  (1.3 eq., 244 mg) was added to the reaction and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The crude reaction mixture was added to a separatory funnel containing EtOAc and water. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic layers were combined, washed with saturated aqueous  $Na_2CO_3$  solution, water, and brine, then dried ( $MgSO_4$ ), and concentrated. This material was chromatographed (gradient 0-5% MeOH in dichloromethane on silica gel) to isolate the desired compound in 28 % yield from compound 76g.  $m/z = 428$  ( $M+1$ ).

#### Example 72

Preparation of 4-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-methyl-2-nitrobenzenamine

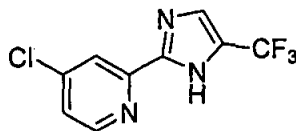


NaOMe (1.5 mL, 6.3 mmol, 25 wt% in MeOH) was added to a mixture of 4-(4-(methylamino)-3-nitrophenoxy)pyridine-2-carbonitrile (1.72 g, 6.3 mmol) in 1-PrOH (10 mL). The mixture was heated to 50 °C (internal temperature). After heating for 1 h, HPLC analysis indicated complete conversion of starting material.  $NH_4OAc$  (1.46 g, 18.9 mmol) was added and the mixture heated to 70 °C. After 1 h at 70 °C, the mixture was heated to 85 °C. Simultaneously, 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (0.8 mL, 7.56 mmol) was added in 4 x 0.2-mL portions every 30 min. The mixture was heated at 85 °C for 20 h. The mixture was then allowed to cool to ambient and water (10 mL) was added. After stirring for several hours, the mixture was cooled in an ice/water bath. After 1 h in the ice/water bath, the solid was collected by filtration and washed with 1:1 1-PrOH/water (2 x 7 mL). The solid was dried in a vacuum oven at 50 °C for ca. 16 h to afford 0.982 g (41%) of the title

compound.

### Example 73

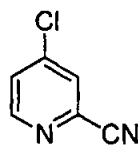
#### Preparation of 4-chloro-2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridine



5 NaOMe (0.46 mL, 2 mmol, 25 wgt% in MeOH) was added to a mixture of 4-chloro-2-cyano-pyridine (277 mg, 2 mmol) in 1-PrOH (3 mL). The mixture was heated to 50 °C (Reaction-Block temperature). After heating for 1 h, HPLC analysis indicated complete conversion of starting material. The mixture was heated to 70 °C and NH<sub>4</sub>OAc (462 mg, 6 mmol) was added. After 1 h at 70 °C, the mixture was heated to 85 °C. Simultaneously, 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (0.25 mL, 2.4 mmol) was added in 4 x 0.063-mL portions every 30 min. The mixture was heated at 85 °C for ca. 20 h. The crude product was 72.4% (LCAP) by HPLC analysis and was confirmed by LC-MS analysis.

### Example 74

#### 4-Chloro-2-cyano-pyridine



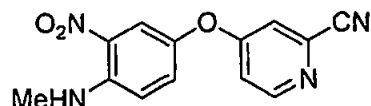
15 4-Chloro-2-pyridinecarboxamide (93.9 g, 0.6 moles) and TEA (125 mL, 0.9 moles) in EtOAc (500 mL) was cooled to 0.2°C via an external chiller unit. TFAA (92 mL, 0.66 moles) was added via addition funnel over 40 min. The internal temperature rose to 10°C during the addition. The temperature at the completion of the addition was 0.0 °C. After addition, the chiller was turned off. After an additional 30 min, HPLC analysis showed 4.3% (LCAP) of the starting material. An additional 8.3 mL (0.06 moles) of TFAA was added. After stirring the reaction mixture for an additional 20 min, HPLC analysis indicated complete conversion. 10% Aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (w/v, 500 mL) was added. The internal temperature rose from 13.7 to 22.0°C. The mixture was transferred to a separatory funnel after stirring for 20 min. The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc (150 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous citric acid (w/v, 300 mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The crude product was dried in a vacuum oven at 50°C for 16 h to afford 72.85 g (87%) of the title compound: <sup>1</sup>H

85

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.6 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.8, 145.3, 134.9, 128.7, 127.4, 116.1; HPLC >99% (LCAP).

## Example 75

## 4-(4-Methylamino-3-nitro-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile



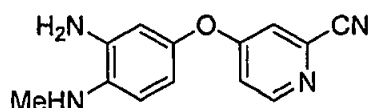
5

A mixture of 4-chloro-2-cyano-pyridine (6.9 g, 0.05 moles), 4-methylamino-3-nitrophenol (8.4 g, 0.05 moles), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.4 g, 0.075 moles) in DMSO (80 mL) was heated to 60°C. After 11.5 h, HPLC analysis indicated complete conversion of both starting materials. After cooling to 20°C, water (240 mL) was added to the reaction mixture. The temperature rose to 40°C before decreasing to ambient temperature. The solid was collected by filtration and washed with water (2 x 40 mL). The solid was then slurried in heptane (40 mL). The solid was collected and washed with heptane (40 mL). The crude product was dried in a vacuum oven at 50°C for 16 h to afford 10.33 g (76%) of the title compound: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.5 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 3.0 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  165.1, 152.9, 144.4, 140.6, 134.1, 130.4, 130.1, 117.9, 117.1, 117.0, 116.5, 114.9, 29.8; APCI MS [M + H]<sup>+</sup> = 271; HPLC >99% (LCAP).

15

## Example 76

## 4-(4-Methylamino-3-amino-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile



20

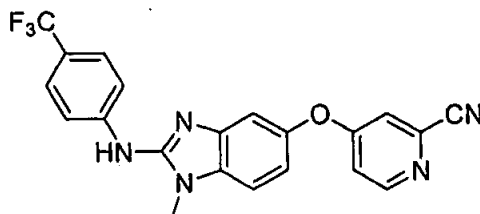
4-(4-Methylamino-3-nitro-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile (5.0 g, 0.019 moles) in EtOH (15 mL) was heated to 40°C. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.7 g, 0.044 moles) was added followed by H<sub>2</sub>O (8.4 mL). Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3.3 g, 0.019 moles) was added followed by H<sub>2</sub>O (10 mL). The temperature rose from 41.7 to 49.5°C. After cooling down to 41.7°C, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3.3 g, 0.019 moles) was added followed by H<sub>2</sub>O (10 mL). The temperature rose to 44.5°C. After cooling down to 36.7°C, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (6.6 g, 0.038 moles) was added followed by H<sub>2</sub>O (20 mL). The temperature rose to 44.0°C. HPLC analysis showed 4.1% (LCAP) of the starting material. Additional Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3.3 g, 0.019 moles) was added. After stirring an additional 15 min, heat was removed and H<sub>2</sub>O (12.5 mL) was added. At 25°C, additional Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3

25

g, 0.012 moles) was added and the mixture cooled in an ice/water bath. At less than 5°C, the mixture was allowed to age for 30 min (final temperature of 1.5°C). The solid was collected by filtration and washed with H<sub>2</sub>O (10 mL followed by 5 mL). The solid was dried on the filter for 30 min and then transferred to the reaction flask and H<sub>2</sub>O (50 mL) added. The mixture was stirred for 45 min. The solid was then collected by filtration and washed with H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). The crude product was dried in a vacuum oven at 50°C for 16h to afford 3.50 g (76%) of the title compound: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.5 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 6.3 (m, 2 H), 4.8 (s, 2 H), 4.7 (s, 1 H), 2.7 (s, 3 H); APCI MS [M + H]<sup>+</sup> = 241; HPLC >99% (LCAP).

## Example 77

4-[1-Methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridine-2-carbonitrile.



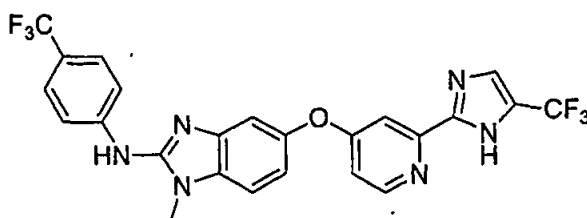
4-(Trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (9.65 g, 0.0475 moles) was added to a solution of 4-(4-methylamino-3-amino-phenoxy)-pyridine-2-carbonitrile (12.0 g, 0.05 moles) in MeCN (60 mL). HPLC analysis indicated complete conversion of the amine after 40 min. The mixture was filtered and the removed solids washed with MeCN (2 x 12 mL). DIPEA (17.5 mL, 0.1 moles) was added to the filtrate. 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC) was added in 4 x 2.11-g portions (8.44 g, 0.05 moles) every 10 min. After the final addition, the mixture was allowed to stir an additional 10 min when HPLC analysis indicated complete conversion. The mixture was then heated to 50°C (internal temperature). After 45 min at 50°C, HPLC analysis indicated complete conversion to the product. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and then H<sub>2</sub>O (45 mL) was added. The reaction mixture was initially homogeneous before compound began to precipitate from the mixture. After stirring for 2 h, the solid was collected by filtration and washed with 2:1 MeCN/H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL). The crude product was dried in a vacuum oven at 50 °C for 16 h to afford 16.10 g (78%) of the title compound <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.5 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 8.0 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.6

87

(m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 3.7 (m, 3 H); APCI MS  $[M + H]^+ = 410$ ; HPLC >99% (LCAP).

## Example 78

{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine

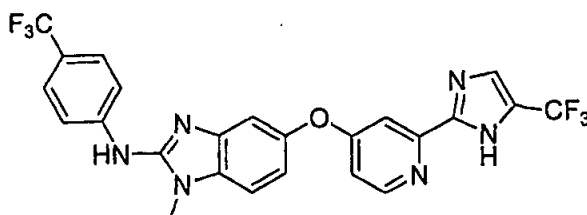


NaOMe (0.23 mL, 1 mmol, 25 wgt% in MeOH) was added to a mixture of Example 77 (409 mg, 1 mmol) in MeOH (4 mL). After 1 h at ambient temperature HPLC analysis indicated 46.2% (LCAP) of the starting material. The mixture was heated to 50°C

(Reaction-Block temperature). After heating for 1h, HPLC analysis indicated 4.1% (LCAP) of the starting material remained.  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (231 mg, 3 mmol) was added followed by 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (0.13 mL, 1.2 mmol). The mixture was heated at 50°C for about 20h. Additional 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone (0.06 mL, 0.58 mmol) was added and the mixture heated to 60°C. After 24h at 60°C, the mixture was allowed to cool to ambient temperature. Water (4 mL) was added followed by EtOAc (4 mL). The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and concentrated. The crude product was dissolved in IPA (4 mL). Methanesulfonic acid (0.020 mL) was added to 1 mL of solution of the IPA solution. The mixture was heated to 80°C overnight. The mixture was then cooled to ambient temperature and concentrated to give the title compound: APCI MS  $[M + H]^+ = 519$ .

## Example 79

{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine



NaOMe (0.23 mL, 1 mmol, 25 wgt% in MeOH) was added to a mixture of Example

88

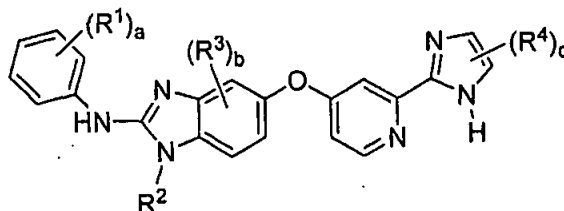
77 (409 mg, 1 mmol) in 1-PrOH (2 mL). The mixture was heated to 50 °C (Reaction-Block temperature). After heating for 1 h, HPLC analysis indicated complete conversion of the starting material. The mixture was heated to 70 °C and NH<sub>4</sub>OAc (231 mg, 3 mmol) was added. After 1 h at 70 °C, the mixture was heated to 85 °C. Simultaneously, 3-bromo-  
5 1,1,1-trifluoroacetone (0.13 mL, 1.2 mmol) was added in 4 x 0.033-mL portions every 30 min. The mixture was heated at 85 °C for ca. 20 h. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and water (2 mL) was added. After stirring for several hours, the solid was collected by filtration and washed with 1:1 1-PrOH/water (2 x 3 mL). The solid was dried in a vacuum oven at 50 °C for ca. 16 h to afford 0.11 g (21%) of the title compound.

10 While the preferred embodiment of the invention has been illustrated and described, it will be appreciated that various changes can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention.



What is claimed is:

1. A method for preparing a compound of Formula (I) or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof



(I)

wherein,

each R<sup>1</sup> is independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfanyl, (C<sub>1-6</sub> alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

R<sup>2</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl or halo(C<sub>1-6</sub> alkyl);

each R<sup>3</sup> is independently selected from halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy;

each R<sup>4</sup> is independently selected from hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, (C<sub>1-6</sub> alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, halo(C<sub>1-6</sub> alkyl), C<sub>1-6</sub> alkoxy, and halo(C<sub>1-6</sub> alkoxy);

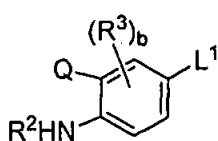
a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3;

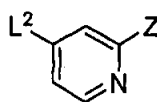
c is 1 or 2;

the method comprising:

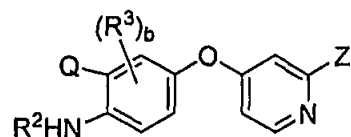
(a) reacting a compound of Formula (II) with a compound of Formula (III) to provide a compound of Formula (IV)



(II)



(III)

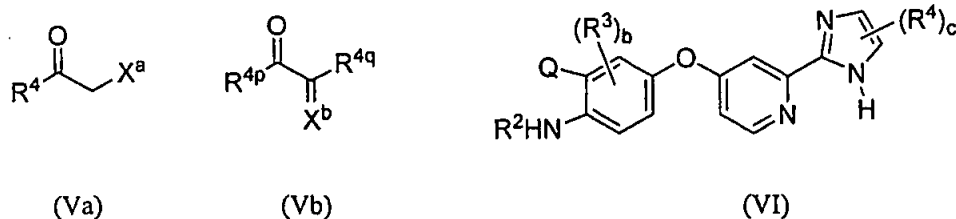


(IV)

wherein Q is NH<sub>2</sub> or NO<sub>2</sub>; one of L<sup>1</sup> or L<sup>2</sup> is halo and the other of L<sup>1</sup> or L<sup>2</sup> is OH or an anion thereof; Z is cyano, COOR<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, CHO, or imidazol-2-yl substituted with one or two R<sup>4</sup> groups and wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or a hydroxy protecting group;

- (b) when in the compound of Formula (IV) Z is cyano, COOR<sup>5</sup> or CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>,  
 5 converting said compound to a compound of Formula (IV) wherein Z is CHO;

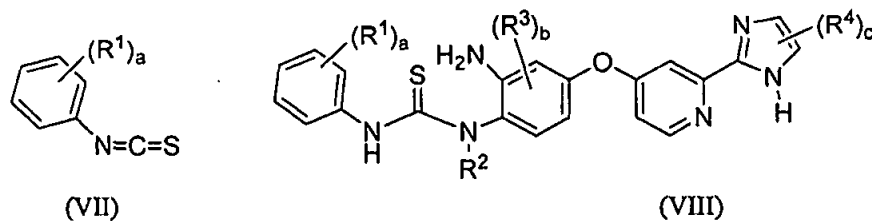
- (c) when in the compound of Formula (IV) Z is cyano, converting the cyano functionality to an amidino functionality and reacting said amidino functionality with a compound of Formula (Va) under imidazole ring forming conditions; or when in the compound of Formula (IV) Z is CHO, reacting said compound with a compound of  
 10 Formula (Vb) to provide a compound of Formula (VI)



- wherein X<sup>a</sup> in Formula (Va) is a leaving group and R<sup>4p</sup> and R<sup>4q</sup> in Formula (Vb) are independently H or R<sup>4</sup>, provided that at least one of R<sup>4p</sup> and R<sup>4q</sup> is R<sup>4</sup> and X<sup>b</sup> is =O or =NHOH and provided that c is 1 when a compound of Formula (VI) is prepared from a  
 15 compound of Formula (Va);

- (d) when in the compound of Formula (VI) Q is NO<sub>2</sub>, converting said compound to a compound of Formula (VI) wherein Q is NH<sub>2</sub>;

- (e) reacting the compound of Formula (VI) wherein Q is NH<sub>2</sub> with a compound of Formula (VII) to provide a compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof



- (f) reacting the compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof with a desulfurizing agent to provide a compound of Formula (I);

- (g) optionally reacting the compound of Formula (I) or a tautomer thereof with an acid to give a first pharmaceutically acceptable salt;

97

(h) optionally converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt; and

(i) optionally converting a compound of Formula (I) or a tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof to an ester, metabolite, or prodrug of Formula (I).

5     2.     The method of claim 1 wherein part (a) is carried out with organic or inorganic base in polar solvent.

3.     The method of claim 2 wherein the inorganic base is selected from the group consisting of NaOH, KOH, CaCO<sub>3</sub>, and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

10     4.     The method of claim 2 wherein the polar solvent is selected from the group consisting of dimethylsulfoxide and dimethylformamide.

5     5     The method of claim 1 wherein part (b) comprises reacting a compound of Formula (IV) when Z is COOR<sup>5</sup> with a reducing agent.

6.     The method of claim 5 wherein R<sup>5</sup> is tert-butyl.

7.     The method of claim 5 wherein the reducing agent is diisobutylaluminum hydride.

15     8.     The method of claim 1 wherein part (c) is carried out with NH<sub>4</sub>OH in polar solvent.

9.     The method of claim 8 wherein the polar solvent is a mixture of ethyl acetate and ethanol.

10.    The method of claim 1 wherein part (d) comprises reacting a compound of Formula (VI) when Q is NO<sub>2</sub> with a reducing agent.

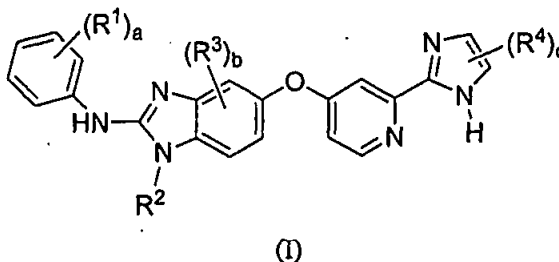
20     11.    The method of claim 10 wherein the reducing agent is sodium dithionite.

12.    The method of claim 1 wherein part (e) is carried out in acetonitrile.

13.    The method of claim 1 wherein the desulfurizing agent in part (f) is selected from the group consisting of FeCl<sub>3</sub>, 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, and POCl<sub>3</sub>.

gr

14. A method for preparing a pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or tautomer thereof

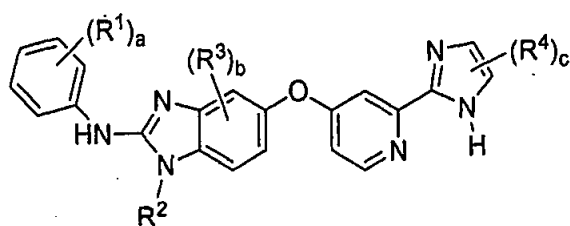


wherein,

- 5 each  $R^1$  is independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;  
 $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);  
each  $R^3$  is independently selected from halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;  
each  $R^4$  is independently selected from hydroxy,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo,  
10 heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, ( $C_{1-6}$  alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-6}$  alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;  
wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);  
15 a is 1, 2, 3, 4, or 5;  
b is 0, 1, 2, or 3;  
c is 1 or 2;  
the method comprising:  
(a) reacting a compound of Formula (I) or a tautomer thereof with an acid to give a  
20 first pharmaceutically acceptable salt; or  
(b) converting the first pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) or a tautomer thereof to a second pharmaceutically acceptable salt.

15. A method for preparing a compound of Formula (I) or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof

03



(I)

wherein,

each  $R^1$  is independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfanyl, ( $C_{1-6}$  alkyl)sulfonyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

5  $R^2$  is  $C_{1-6}$  alkyl or halo( $C_{1-6}$  alkyl);

each  $R^3$  is independently selected from halo,  $C_{1-6}$  alkyl, and  $C_{1-6}$  alkoxy;

each  $R^4$  is independently selected from hydroxy,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, halo, heterocycloalkylcarbonyl, carboxyl, ( $C_{1-6}$  alkoxy)carbonyl, aminocarbonyl,  $C_{1-6}$  alkylaminocarbonyl, carbonitrile, cycloalkyl, heterocycloalkyl, phenyl, and heteroaryl;

10 wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , and  $R^4$  may be optionally substituted with one or more substituents independently selected from hydroxy, halo,  $C_{1-6}$  alkyl, halo( $C_{1-6}$  alkyl),  $C_{1-6}$  alkoxy, and halo( $C_{1-6}$  alkoxy);

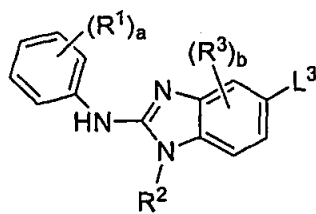
a is 1, 2, 3, 4, or 5;

b is 0, 1, 2, or 3;

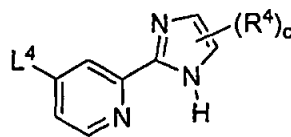
15 c is 1 or 2;

the method comprising:

reacting a compound of Formula (XIII) with a compound of Formula (XIV) to provide a compound of Formula (I)



(XIII)

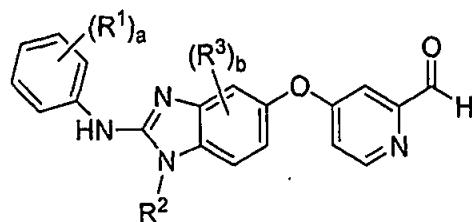


(XIV)

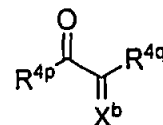
20 wherein one of  $L^3$  or  $L^4$  is halo and the other of  $L^3$  or  $L^4$  is OH or an anion thereof; or

reacting a compound of Formula (XV) with a compound of Formula (Vb) to provide a compound of Formula (I)

94



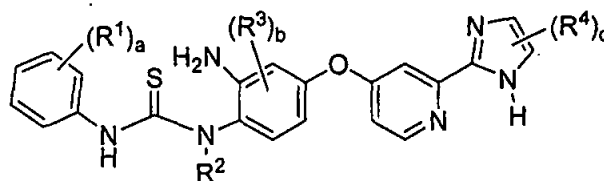
(XV)



(Vb)

wherein  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  are independently H or  $R^4$ , provided that at least one of  $R^{4p}$  and  $R^{4q}$  is  $R^4$ ; and  $X^b$  is =O or =NHOH; or

5 reacting the compound of Formula (VIII) or a tautomer thereof with a desulfurizing agent to provide a compound of Formula (I)



(VIII)

16. The method of claim 1 wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of

10 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylphenyl)-amine,

(2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

(2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

15 (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

20 (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

(4-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

(4-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-amine,

95

(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

5 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine,

(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine,

10 (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-(1-methyl-5-{2-[5-methyl-4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-pyridin-4-yloxy}-1H-benzoimidazol-2-yl)-amine,

2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

(2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl)-methanol,

15 2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile,

(3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

20 {1-Methyl-5-[2-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine,

(3-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

[4-Fluoro-3-(tetrahydro-furan-3-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

25 (4-Bromo-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

(4-Fluoro-3-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

30 {1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-amine,

(2-Fluoro-5-isopropyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

96

- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 5 (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-pyridin-3-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carbonitrile,
- 10 (2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (5-tert-Butyl-2-chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 15 (2-Fluoro-5-pyridin-4-yl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 20 {1-Methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,
- (3-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 25 (4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(4-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- (2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,
- 30 (2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,



97

(4-tert-Butyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

{1-Methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(3-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

5 (5-tert-Butyl-2-fluoro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-methyl-4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

10 2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

2-{4-[2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-5-trifluoromethyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid ethyl ester,

(2-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

15 (2-Chloro-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

(2,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

20 (3,5-Dimethoxy-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(2-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

(2-Ethyl-phenyl)-{1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

25 (4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone,

2-{4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenylamino)-1-methyl-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide,

30 {1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-{6-methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-amine,

{6-Methoxy-1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-(2-{4-[1-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazol-4-yl)-methanone,

5 {1-Ethyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine,

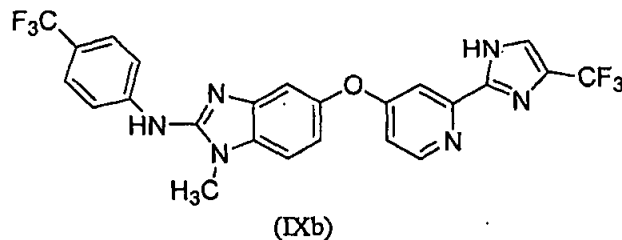
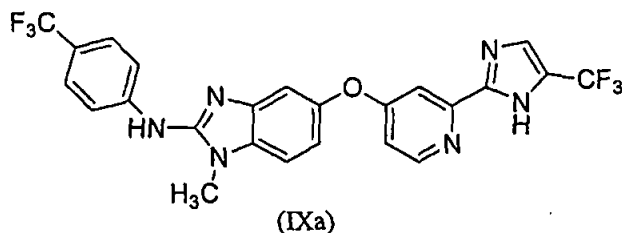
2-{4-[1-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-1H-benzoimidazol-5-yloxy]-pyridin-2-yl}-3H-imidazole-4-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide,

10 2-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-ylamino}-5-trifluoromethyl-phenol, and

3-{1-Methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-ylamino}-6-trifluoromethyl-phenol;

or a tautomer, stereoisomer, ester, metabolite, prodrug, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 17. A method of any one of claims 1, 14, or 15 wherein the compound is a compound of Formula (IXa) or its tautomer (IXb)



99

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)  
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina Internacional

TCP

(43) Fecha de la Publicación Internacional:  
8 de marzo de 2007 (08.03.2007)

(10) Número de la Publicación Internacional:  
**WO 2007/027950 A1**

(51) Clasificación de Patente Internacional:  
**C07D 401/14** (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:  
PCT/US2006/034112

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
30 de agosto de 2006 (20.08.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
60/713.108 30 de agosto de 2005 (30.08.2005) US  
60/712.539 30 de agosto de 2005 (30.08.2005) US  
60/731.591 27 de octubre de 2005 (27.10.2005) US  
60/774.684 17 de febrero de 2006 (17.02.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto  
US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse, 35, CH-4056  
Basilea (CH).

(72) Inventores: c

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **DIMITROFF**,  
Martin [CA/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics,  
Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US).  
**MILLER, Bridget, R.** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And  
Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California  
94662-8097 (US). **STILLWELL, Brady, S.** [--/US]; c/o  
Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097,  
Emeryville, California 94662-8097 (US). **SIESEL, David, A.**  
[--/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O.  
Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US).  
**SWIFTNEY, Tyson** [--/US]; c/o Novartis Vaccines And  
Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California  
94662-8097 (US). **DIAZ, Brian** [--/US]; c/o Novartis  
Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville,  
California 94662-8097 (US). **GU, Danlin** [--/US]; c/o  
Novartis Vaccines And Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097,  
Emeryville, California 94662-8097 (US). **VAN DYCK**,  
Jonathan, P. [--/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics,

Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-8097 (US).  
**RYCKMAN, David** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And  
Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-  
8097 (US). **POON, Daniel, J.** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And  
Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-  
8097 (US). **PICK, Teresa, E.** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And  
Diagnostics, Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, California 94662-  
8097 (US).

(74) Agente: **SUH, Young J.**; Novartis Vaccines And Diagnostics,  
Inc., Propiedad Intelectual Corporativa R-338, P.O. Box 8097,  
Emeryville, California 94662-8097, (US).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera,  
para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,  
GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,  
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW.

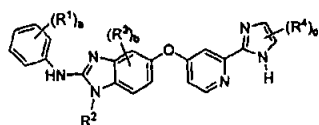
(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera,  
para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de  
Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de  
cada publicación regular de la Gaceta del TCP.

(54) Título: **BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN**



(I) (57) Resumen:

Se proporcionan métodos para la preparación de nuevos compuestos de bencimidazol  
sustituídos que tienen la fórmula (I), útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa, en  
donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, a, b, y c son como se definen en la presente para la fórmula (I).

102

## BENCIMIDAZOLES SUSTITUIDOS Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para la preparación  
5 de compuestos novedosos de bencimidazol sustituidos, sus  
tautómeros, estereoisómeros, ésteres, metabolitos, pro-fármacos, o  
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para utilizarse  
en la profilaxis o el tratamiento de cáncer.

10

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las cinasas de serina/treonina Raf son componentes  
esenciales del módulo de señalización de Ras/Cinasa de Proteína  
Activada por Mitógeno (MAPK), que controla un complejo programa  
de transcripción en respuesta a estímulos celulares externos. Los  
15 genes Raf codifican para cinasas de proteína específicas de serina-  
treonina altamente conservadas que se sabe que se enlazan con el  
oncogén ras. Son parte de una senda de transducción de señales  
que se cree que consiste en las cinasas de tirosina receptoras, p21  
ras, las cinasas de proteína Raf, las cinasas Mek1 (activador ERK ó  
20 MAPKK), y las cinasas ERK (MAPK), que finalmente fosforilan los  
factores de transcripción. En esta senda, las cinasas Raf son  
activadas por Ras, y fosforilan y activan dos isoformas de la Cinasa  
de Cinasa de Proteína Activada por Mitógeno (denominadas como  
Mek1 y Mek2), que son cinasas de treonina/tirosina de especificidad  
25 doble. Ambas isoformas Mek activan las Cinasas Activadas por

Mitógeno 1 y 2 (MAPK, también denominadas como las Cinasas Reguladas por Ligando Extracelular 1 y 2, o Erk1 y Erk2). Las MAPKs fosforilan muchos sustratos, incluyendo los factores de transcripción, y al hacerlo de esta manera, establecen su programa de transcripción. La participación de la cinasa Raf en la senda Ras/MAPK tiene influencia sobre, y regula, muchas funciones celulares, tales como la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, transformación oncogénica, y apoptosis.

Se ha demostrado tanto el papel esencial como la posición de Raf en muchas sendas de señalización a partir de estudios que utilizan mutantes de Raf mal regulados e inhibidores dominantes en células de mamífero, así como de los estudios que emplean técnicas bioquímicas y genéticas para modelar organismos. En muchos casos, la activación de Raf por parte de los receptores que estimulan la fosforilación de tirosina celular, depende de la actividad de Ras, indicando que Ras funciona corriente arriba de Raf. Después de la activación, entonces Raf-1 fosforila y activa Mek1, dando como resultado la propagación de la señal hasta los efectores corriente abajo, tales como MAPK (cinasa de proteína activada por mitógeno; Crews y colaboradores, 1993, *Cell* 74:215). Se considera que las cinasas de serina/treonina Raf son los efectos de Ras primarios involucrados en la proliferación de las células animales (Avruch y colaboradores, 1994, *Trends Biochem. Sci.* 19: 279).

La cinasa Raf tiene tres isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, y B-Raf, distinguidas por su capacidad para interactuar con Ras,

para activar la senda de la cinasa MAPK, la distribución de tejido, y la localización subcelular (Marias y colaboradores, *Biochem. J.* 351: 289-305, 2000; Weber y colaboradores, *Oncogene* 19:169-176, 2000; Pritchard y colaboradores, *Mol. Cell. Biol.* 15: 6430-6442, 1995). Las

5 cinasas Raf son activadas por Ras, y fosforilan y activan dos isoformas de la Cinasa de Cinasa de Proteína Activada por Mitógeno (denominadas como Mek1 y Mek2), que son cinasas de treonina/tirosina de especificidad doble. Ambas isoformas de Mek activan las

10 Cinasas Activadas por Mitógeno 1 y 2 (MAPK, también denominadas como Cinasa Regulada por Ligando Extracelular 1 y 2, o Erk1 y Erk2). Las MAPKs fosforilan muchos sustratos, incluyendo las proteínas citosólicas y la familia de factores de transcripción ETS. La participación de la cinasa Raf en la senda de Ras/MAPK tiene

15 influencia sobre, y regula, muchas funciones celulares, tales como la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, progreso del ciclo celular, y apoptosis.

Se puede ver una mutación activadora de uno de los genes Ras en aproximadamente el 20 por ciento de todos los tumores, y se activa la senda Ras/Raf/MEK/ERK en aproximadamente el 30 por

20 ciento de todos los tumores (Bos y colaboradores, *Cancer Res.* 49: 4682-4689, 1989; Hoshino y colaboradores, *Oncogene* 18: 813-822, 1999). Los estudios recientes han demostrado que la mutación B-Raf en los nevus de la piel es un paso crítico en el inicio de la neoplasia melanocítica (Pollock y colaboradores, *Nature Genetics* 25: 1-2,

25 2002). Adicionalmente, los estudios recientes han dado a conocer

que la mutación activadora en el dominio de cinasa de B-Raf se presenta en aproximadamente el 66 por ciento de los melanomas, el 12 por ciento de carcinoma de colon, y el 14 por ciento de cáncer de hígado (Davies y colaboradores, *Nature* 417: 949-954, 2002; Yuen y colaboradores, *Cancer Research* 62: 6451-6455, 2002; Brose y colaboradores, *Cancer Research* 62: 6997-7000, 2002).

Los inhibidores de la senda Ras/Raf/MEK/ERK al nivel de las cinasas Raf, pueden ser potencialmente efectivos como agentes terapéuticos contra tumores con cinasas de tirosina receptoras sobre-expresadas o mutadas, cinasas de tirosina intracelulares activadas, tumores con Grb2 aberrantemente expresada (una proteína adaptadora que permite estimular Ras mediante el factor de intercambio Sos), así como tumores que alojan mutaciones activadoras de Raf misma. En los primeros estudios clínicos, un inhibidor de la cinasa Raf-1 que también inhibe B-Raf ha mostrado una promesa como agente terapéutico en la terapia de cáncer (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248, 2002; Sebastien y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002).

La alteración de la expresión de Raf en las líneas celulares a través de la aplicación de tecnología de ARN anti-sentido, ha demostrado suprimir la tumorigenicidad tanto mediada por Ras como por Raf (Kolch y colaboradores, *Nature* 349:416-428, 1991; Monia y colaboradores, *Nature Medicine* 2(6): 668-675, 1996).

Se ha descrito que varios inhibidores de cinasa Raf exhiben

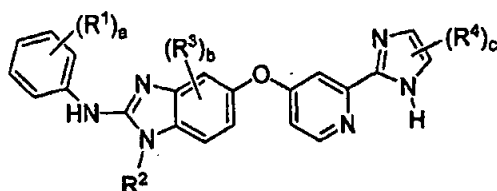
eficacia en la inhibición de la proliferación de células tumorales en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,391,636; 6,358,932; 6,037,136; 5,717,100; 6,458,813; 6,204,467; y 6,268,391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de los inhibidores de cinasa Raf para el tratamiento de leucemia (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,268,391, y 6,204,467, y las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicadas Números 20020137774; 10 20020082192; 20010016194; y 20010006975), o para el tratamiento de cáncer de mama (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391; y 6,204,467, y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicada Número 20010014679).

15 Las Solicitudes Provisionales de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 60/713,108 presentada el 30 de agosto de 2005, Número de Serie 60/712,539 presentada el 30 de agosto de 2005, Número de Serie 60/731,591 presentada el 27 de octubre de 2005, y Número de Serie 60/774,684 presentada el 17 de 20 febrero de 2006, dan a conocer compuestos de bencimidazol sustituidos, sus métodos de síntesis, y usos. Los compuestos descritos en las mismas son potentes inhibidores de cinasa, y son útiles para el tratamiento de las enfermedades proliferativas mediadas por cinasas, tales como la cinasa Raf.



## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos mejorados e intermediarios relacionados para la preparación de compuestos de bencimidazol sustituidos, sus tautómeros, estereoisómeros, ésteres, metabolitos, pro-fármacos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula (I):



(I)

en donde:

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y heteroarilo;

R<sup>2</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo

de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y heteroarilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente  
5 sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

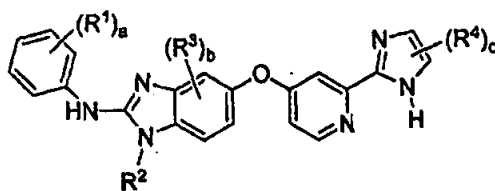
a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

10 b es 0, 1, 2, ó 3; y

c es 1 ó 2.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PREFERIDA

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se  
15 proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-fármaco, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo,  
25 halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6

átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y heteroarilo;

5  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y heteroarilo;

15 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

20 a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

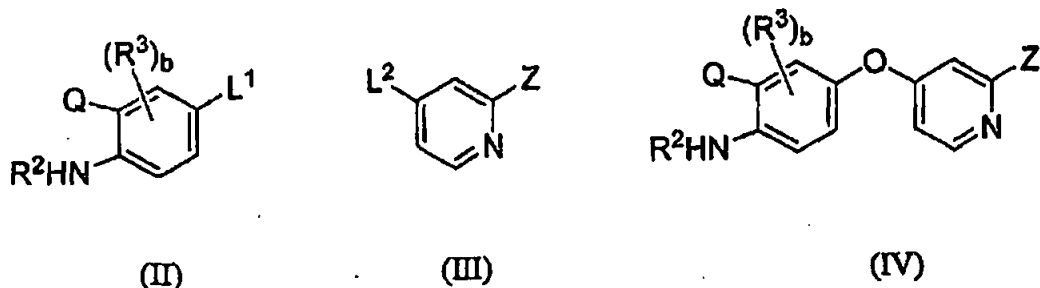
b es 0, 1, 2, ó 3; y

c es 1 ó 2;

comprendiendo el método:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de la

fórmula (IV):



5

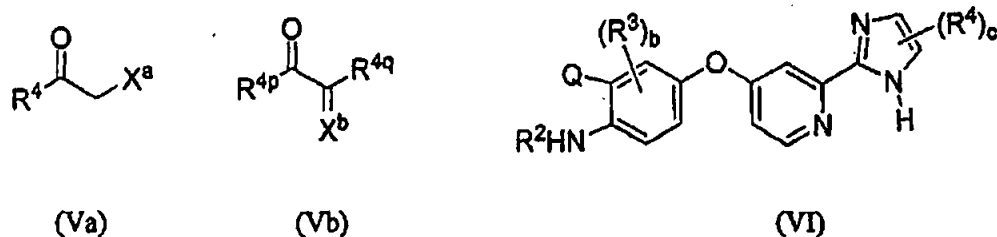
en donde Q es NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub>; uno de L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> es halógeno, y el otro de L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> es OH o un anión del mismo; Z es ciano, COOR<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, CHO, o imidazol-2-ilo sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, y en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

10

(b) cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es COOR<sup>5</sup> o CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la fórmula (IV), en donde Z es CHO;

(c) cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es ciano, convertir la funcionalidad de ciano hasta una funcionalidad de amidino, y hacer reaccionar esta funcionalidad de amidino con un compuesto de la fórmula (Va) bajo condiciones de formación de anillo de imidazol, para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI); o cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es CHO, hacer reaccionar el compuesto mencionado con un compuesto de la fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI):

20

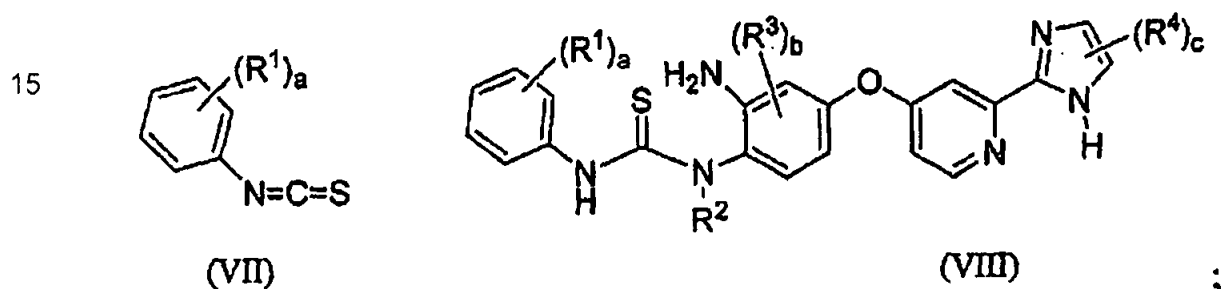


25

en donde  $X^a$  en la fórmula (Va) es un grupo saliente, y  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  en la fórmula (Vb) son independientemente H o  $R^4$ , en el entendido de que cuando menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  es  $R^4$ , y  $X^b$  es =O o =NHOH, y en el entendido de que c es 1 cuando se prepara un compuesto de la fórmula (VI) a partir de un compuesto de la fórmula (Va);

(d) cuando en el compuesto de la fórmula (VI) Q es  $NO_2$ , convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la fórmula (VI) en donde Q es  $NH_2$ ;

(e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en donde Q es  $NH_2$  con un compuesto de la fórmula (VII), para proporcionar un compuesto de la fórmula (VIII) o un tautómero del mismo:



(f) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I);

(g) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;

(h) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente

aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

- (i) opcionalmente convertir un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hasta un éster, metabolito, o pro-fármaco de la fórmula (I).

En algunas modalidades, la parte (a) se lleva a cabo con una base orgánica o inorgánica, en un solvente polar. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen NaOH, KOH,  $\text{CaCO}_3$ , y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Los solventes polares adecuados incluyen sulfóxido de dimetilo y dimetil-formamida.

En algunas modalidades, la parte (b) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) cuando Z es  $\text{COOR}^5$ , con un agente reductor. En algunos aspectos,  $\text{R}^5$  es butilo terciario. En otros aspectos, el agente reductor es hidruro de di-isobutil-aluminio.

- En algunas modalidades, el grupo saliente  $\text{X}^a$  en el compuesto de la fórmula (Va) es halógeno. En otra modalidad,  $\text{X}^a$  es  $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$  en donde  $\text{R}^{10}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, en donde alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En algunos aspectos,  $\text{R}^{10}$  es metilo o trifluoro-metilo.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (Va) es 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona (es decir,  $\text{X}^a$  es Br y  $\text{R}^4$  es  $\text{CF}_3$ ).

- En una modalidad, la funcionalidad de amidino de la parte (c) se forma mediante el tratamiento del compuesto de la fórmula (IV),

en donde Z es ciano con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido de sodio. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato de amonio. En otro aspecto, el reactivo de amonio es benzoato de amonio.

5           En una modalidad, las condiciones de formación de anillo de imidazol de la parte (c) comprenden exponer el producto de reacción formado a partir de la reacción de la funcionalidad de amidino con un compuesto de la fórmula (Va) hasta un ácido. En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen  
10   ácido acético, ácido metan-sulfónico, ácido canfor-sulfónico, ácido trifluoro-metan-sulfónico, y ácido trifluoro-acético. En otro aspecto, el ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

          En una modalidad, las condiciones de formación de anillo de  
15   imidazol de la parte (c) comprenden calentar el producto de reacción formado a partir de la reacción de la funcionalidad de amidino, con un compuesto de la fórmula (Va). En algunos aspectos, el calentamiento se lleva a cabo en un solvente alcohólico. Los solventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas  
20   modalidades, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a 100°C. En otras modalidades, el calentamiento se lleva a cabo a aproximadamente 85°C.

          En algunas modalidades, la parte (c), cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es CHO, se lleva a cabo con NH<sub>4</sub>OH en un  
25   solvente polar. En algunos aspectos, el solvente polar es una mezcla

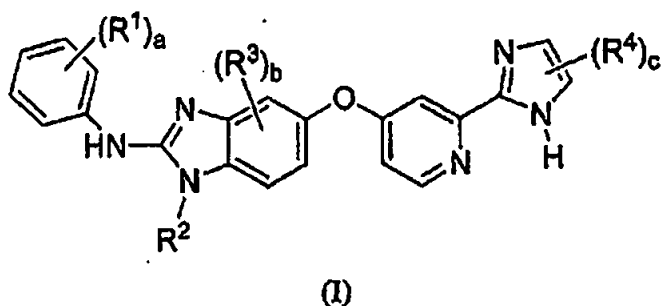
de acetato de etilo y etanol.

En algunas modalidades, la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) cuando Q es NO<sub>2</sub>, con un agente reductor. En algunos aspectos, el agente reductor es ditionita de sodio.

En algunas modalidades, la parte (e) se lleva a cabo en acetonitrilo.

En algunas modalidades, el agente desulfurizante de la parte (f) se selecciona a partir del grupo que consiste en FeCl<sub>3</sub>, yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio, y POCl<sub>3</sub>.

En otra modalidad, se proporciona un método para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo:



en donde, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;



$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

5 cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1  
10 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6  
15 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

b es 0, 1, 2, ó 3;

20 c es 1 ó 2;

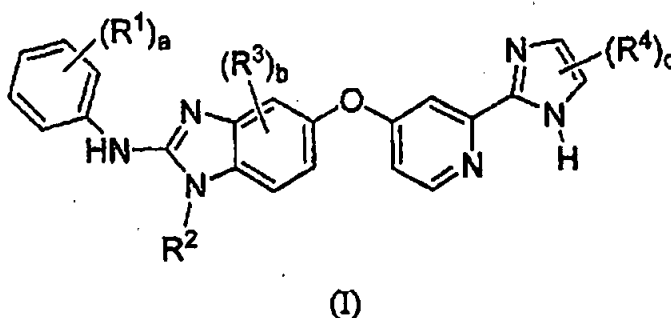
comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

25 (b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de

un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de

carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

5 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

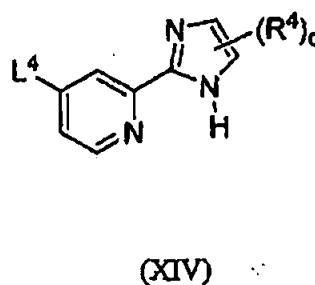
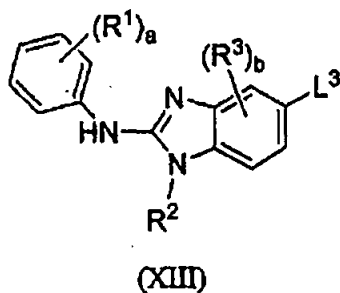
a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

b es 0, 1, 2, ó 3;

c es 1 ó 2;

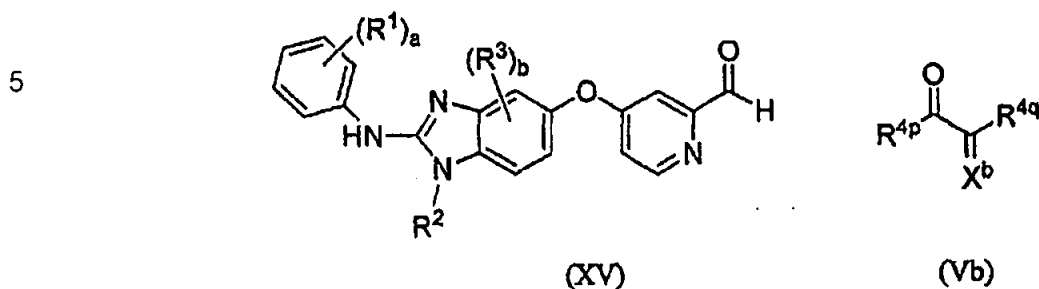
comprendiendo el método:

15 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (XIV) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



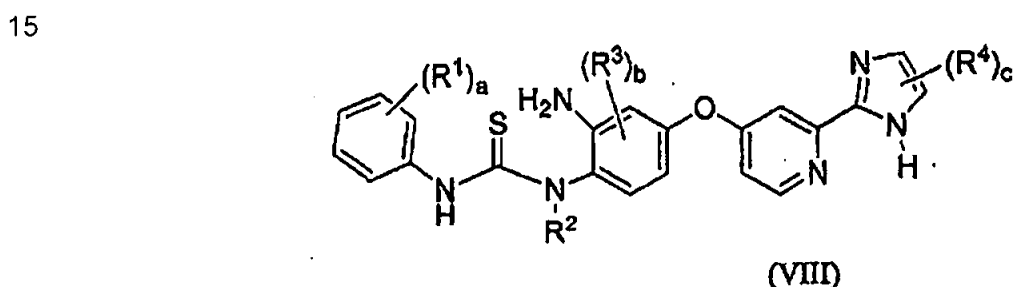
25 en donde uno de  $L^3$  o  $L^4$  es halógeno, y el otro de  $L^3$  o  $L^4$  es OH o un anión del mismo; o

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



10 en donde  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  son independientemente H o  $R^4$ , en el entendido de que cuando menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  es  $R^4$ ; y  $X^b$  es =O o =NHOH; o

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



20 En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, se proporciona un tautómero de un compuesto de la fórmula (I).

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, R es alquilo de 1  
25 a 6 átomos de carbono. En algunos aspectos, R es metilo.

77

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente,  $R^3$  es alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono. En algunos aspectos,  $R^3$  es metóxido.

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente,  $b$  es 0. En algunos aspectos,  $a$  es 1 y  $c$  es 1.

En algunas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidróxido, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono).

En algunas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidróxido, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono).

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente,  $R^1$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hidróxido, halo-(alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono), halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, hetero-arilo, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, hetero-

cicloalquilo, y (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquilo.

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, a es 1, y R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en 2-cloro, 2-etilo, 2-trifluoro-metilo, 3-trifluoro-metilo, 4-trifluoro-metilo, 3-terbutilo, 4-terbutilo, 3-etilo, 4-etilo, 4-cloro, 4-bromo, 4-trifluoro-metoxilo, 4-trifluoro-metil-sulfanilo, 4-trifluoro-metil-sulfonilo, y 4-(4-metil-piperazínilo).

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, a es 2, y cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en 2-fluoro, 2-cloro, 2-hidroxilo, 2-metoxilo, 3-metoxilo, 5-metoxilo, 4-cloro, 4-fluoro, 3-trifluoro-metilo, 4-trifluoro-metilo, 5-trifluoro-metilo, 5-piridinilo, 5-piridinil-3-ilo, 5-piridinil-4-ilo, 3-tetrahidro-furan-3-ilo, 3-isopropilo, 5-isopropilo, y 5-terbutilo.

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, R<sup>4</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquilo, carbonitrilo, fenilo, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-fenilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquil-carbonilo, e hidroxi-

(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo). En algunas de estas modalidades, c es 1, y R<sup>4</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en trifluoro-metilo, carbonitrilo, fenilo, trifluoro-metil-sulfanilo, metoxi-carbonilo, 4-etil-piperazinilo, 4-etil-piperazinil-1-carbonilo, o 2-hidroxi-etil-amino-carbonilo.

En otras modalidades, R<sup>4</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquilo, fenilo, y halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-fenilo. En algunas de estas modalidades, R<sup>4</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en metilo, trifluoro-metilo, y fenilo. En algunos de estos aspectos, R<sup>4</sup> es trifluoro-metilo.

En todavía otras modalidades, c es 2, y cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en metilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, trifluoro-metilo, etoxi-carbonilo, hidroxi-metilo, y fenilo.

En una modalidad y en combinación con cualquiera de las modalidades que se dan a conocer en la presente, la fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(1-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-

120

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzo-imidazol-2-il)-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-il-oxi}-1H-benzo-imidazol-2-il)-amina,

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-



- metil-1H-imidazol-4-carboxílico,
- (2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il} -5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-il)-metanol,
- 5           2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,
- (3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- {1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina,
- 10           (3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- [4-fluoro-3-(tetraidro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- 15           (4-bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- (4-fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina,
- 20           (2-fluoro-5-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,
- 25           (5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-1H-

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-

5 imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-  
imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,

(2-cloro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-

1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

10 (5-terbutil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-

imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-

15 metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-

metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-  
iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

20 (3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-  
2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-  
imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-  
25 1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

5 (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

metil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,

(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(2,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

25 (3,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-

2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-

1H-benzo-imidazol-2-il)-(2-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(2-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-

5 piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-

amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-

10 metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il)-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-

15 trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-amina,

{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il)-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-

20 amino)-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona,

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il)-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-

25

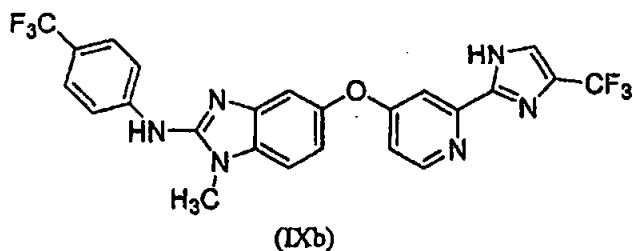
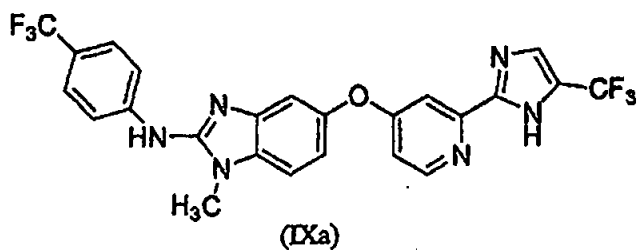
carboxílico,

2-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il-amino}-5-trifluoro-metil-fenol, y

3-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il-amino}-6-trifluoro-metil-fenol;

o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-fármaco, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, se proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (IXa) o su tautómero (IXb), o una sal farmacéuticamente aceptable o metabolito del mismo:

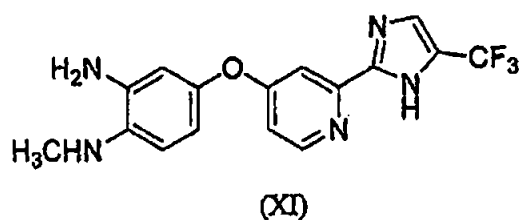


comprendiendo el método:

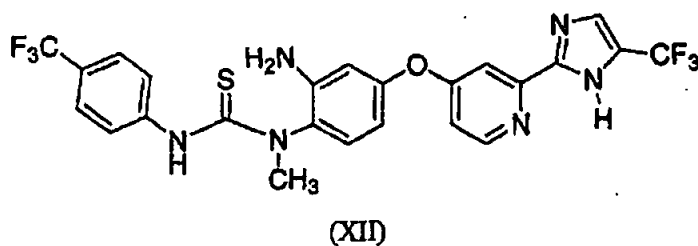
(a) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI) o un tautómero del mismo con isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo para

proporcionar un compuesto de la fórmula (XII) o un tautómero del mismo:

5



10



;

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, para proporcionar el compuesto de la fórmula (IXa) o (IXb);

(c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IXa) o (IXb) con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;

(d) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (IXa) o (IXb) hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

(e) opcionalmente convertir el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula (IXa) o (IXb) hasta un metabolito del mismo.

25

En una modalidad, la parte (a) se lleva a cabo en acetonitrilo.

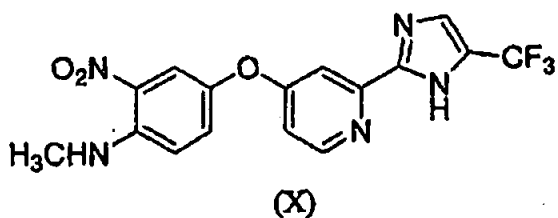
En una modalidad, el agente desulfurizante de la parte (b) se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{FeCl}_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio, y  $\text{POCl}_3$ .

5 En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XI) se prepara mediante:

(a) hacer reaccionar el 4-metil-amino-3-nitro-fenol o un anión del mismo, con el terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico, para proporcionar el terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico;

(b) convertir el terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico hasta el 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído;

(c) hacer reaccionar el 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído con 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propanal, para proporcionar un compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo;



(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

25

En algunos de estos aspectos, la parte (a) se lleva a cabo en

TCS

una solución básica. En algunos de estos aspectos, la solución básica es una solución de sulfóxido de dimetilo que contiene  $K_2CO_3$ .

En algunos de estos aspectos, el 4-metil-amino-3-nitro-fenol de la parte (a), se prepara a partir del 4-amino-3-nitro-fenol. En algunos  
5 de estos aspectos, el 4-amino-3-nitro-fenol se pone en contacto con ácido fórmico y anhídrido acético, para proporcionar un producto de formamida, y este producto de formamida se pone en contacto con un agente reductor, para proporcionar el 4-metil-amino-3-nitro-fenol. En otros aspectos, el agente reductor es borohidruro de sodio y  
10 dietil-eterato de trifluoruro de boro. En todavía otros aspectos, el 4-amino-3-nitro-fenol se pone en contacto con anhídrido trifluoroacético, para proporcionar un producto de amida, y este producto de amida se pone en contacto con sulfato de dimetilo bajo condiciones básicas, para proporcionar el 4-metil-amino-3-nitro-  
15 fenol.

En algunos de estos aspectos, el terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico de la parte (a), se prepara a partir de ácido picolínico. En algunos de estos aspectos, el ácido picolínico se pone en contacto con cloruro de tionilo e hidróxido de sodio, para  
20 proporcionar el cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo. E todavía otros de estos aspectos, el cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo se pone en contacto con dicarbonato de diterbutilo y piridina, para proporcionar el terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico.

En algunos de estos aspectos, el terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico de la parte (b), se  
25



pone en contacto con un agente reductor, para proporcionar el 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído. En algunos de estos aspectos, el agente reductor es hidruro de di-isobutil-aluminio. En otros aspectos, el terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico de la parte (b), se pone en contacto con un agente reductor, para proporcionar el (4-(4-(metil-amino)-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-il)-metanol, que entonces se pone en contacto con un agente oxidante, para proporcionar el 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído. En algunos aspectos, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio. En algunos aspectos, el agente oxidante es  $\text{MnO}_2$ .

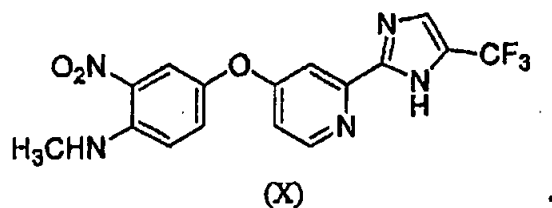
En algunos de estos aspectos, la reacción del 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído con el 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propanal, se lleva a cabo en un solvente polar que contiene  $\text{NH}_4\text{OH}$ . En algunos de estos aspectos, el solvente polar es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

En algunos aspectos, el 3,3,3-trifluoro-2-oxo-propanal se prepara mediante la reacción de la 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoro-acetona con acetato de sodio en agua.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XI) se prepara mediante:

- (a) hacer reaccionar el 4-metil-amino-3-nitro-fenol o un anión del mismo con 4-cloropiridin-2-carbonitrilo para proporcionar el 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo;
- (b) convertir la funcionalidad de ciano del 4-(4-metil-amino-3-

nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo hasta una funcionalidad de amidino, y hacer reaccionar esta funcionalidad de amidino con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona bajo condiciones de formación de anillo de imidazol, para proporcionar un compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo:



(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

En algunos aspectos, la funcionalidad de amidino de la parte (b) se forma mediante el tratamiento del 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido de sodio. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato de amonio. En otro aspecto, el reactivo de amonio es benzoato de amonio.

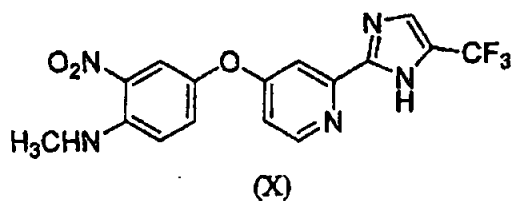
En algunos aspectos, las condiciones de formación de anillo de imidazol de la parte (b) comprenden exponer el producto de reacción de amidino hasta un ácido. En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metan-sulfónico, ácido canfor-sulfónico, ácido trifluoro-metan-sulfónico, y ácido trifluoro-acético. En otro aspecto, el ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

En algunos aspectos, las condiciones de formación de anillo de imidazol de la parte (b) comprenden calentar el producto de reacción formado a partir de la reacción de la funcionalidad de amidino con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona. En algunos aspectos, el calentamiento se lleva a cabo en un solvente alcohólico. Los solventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas modalidades, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a 100°C. En otras modalidades el calentamiento se lleva a cabo a aproximadamente 85°C.

En algunos de estos aspectos, el agente reductor de la parte (d) es ditionita de sodio  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XI) se prepara mediante:

(a) hacer reaccionar el 4-metil-amino-3-nitro-fenol o un anión del mismo con 4-cloro-2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridina, para proporcionar un compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo:



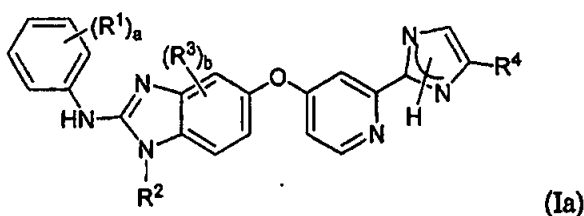
; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (X) o un tautómero del mismo con un agente reductor, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XI) o un tautómero del mismo.

En algunos de estos aspectos, el agente reductor de la parte

(b) es ditionita de sodio  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

En otra modalidad, se proporciona un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-fármaco, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^4$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

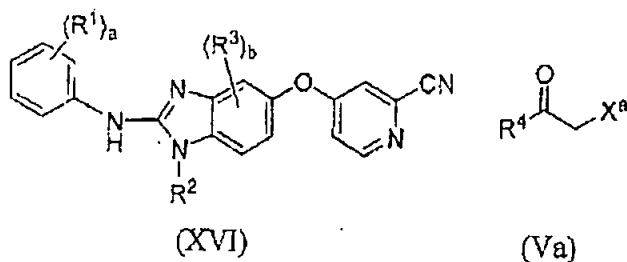
en donde:

a es 1, 2, 3, 4, ó 5; y

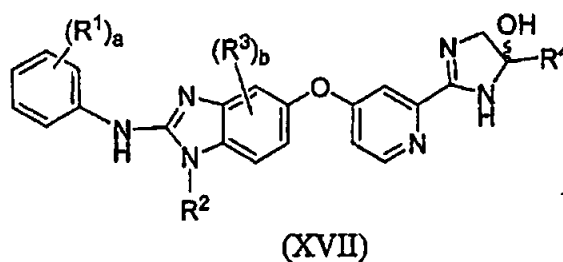
**b** es 0, 1, 2, ó 3;

comprendiendo el método:

- (a) convertir la funcionalidad de ciano de un compuesto de la fórmula (XVI) hasta una funcionalidad de amidino, y hacer reaccionar esta funcionalidad de amidino con un compuesto de la fórmula (Va) en donde  $X^a$  es un grupo saliente:



para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVII):



; y

(b) deshidratar un compuesto de la fórmula (XVII) para proporcionar un compuesto de la fórmula (Ia);

(c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;

(d) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

(e) opcionalmente convertir un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo, hasta un pro-fármaco o metabolito de la fórmula (Ia).

En una modalidad, el grupo saliente  $X^a$  en el compuesto de la fórmula (Va) es halógeno. En otra modalidad,  $X^a$  es  $-SO_2R^{10}$ , en donde  $R^{10}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, en donde alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En algunos aspectos,  $R^{10}$  es metilo o trifluoro-metilo.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (Va) es 3-bromo-1,1,1- trifluoro-acetona (es decir,  $X^a$  es Br y  $R^4$  es  $CF_3$ ).

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XVI) es 4-[1-metil-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil-amino)-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo (es decir,  $R^1$  es 4- $CF_3$ ,  $R^2$  es metilo, y b es 0).

En una modalidad, la funcionalidad de amidino de la parte (a) se forma a partir de una funcionalidad de ciano mediante el tratamiento del compuesto de la fórmula (XVI) con un alcóxido y un reactivo de amonio. En un aspecto, el alcóxido es metóxido de sodio. En otros aspectos, el reactivo de amonio es acetato de amonio. En otro aspecto, el reactivo de amonio es benzoato de amonio.

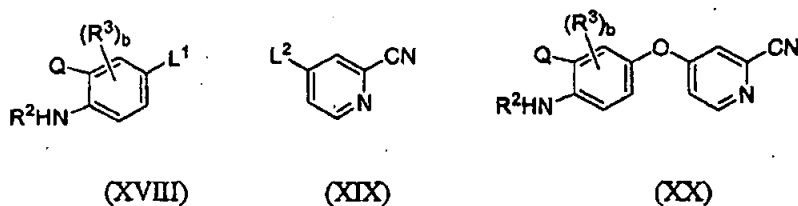
En una modalidad, la deshidratación de la parte (b) comprende exponer un compuesto de la fórmula (XVII) hasta un ácido. En un aspecto, el ácido es un ácido orgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido metan-sulfónico, ácido

canfor-sulfónico, ácido trifluoro-metan-sulfónico, y ácido trifluoro-acético. En otro aspecto, el ácido es un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

En otras modalidades, la deshidratación de la parte (b) comprende calentar un compuesto de la fórmula (XVII) para formar un compuesto de la fórmula (Ia). En algunos aspectos, la deshidratación de la parte (b) se lleva a cabo en un solvente alcohólico. Los solventes alcohólicos adecuados incluyen 1-propanol. En algunas modalidades, la deshidratación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 80°C a 100°C. En otras modalidades la deshidratación se lleva a cabo a aproximadamente 85°C.

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (XVI) se prepara mediante:

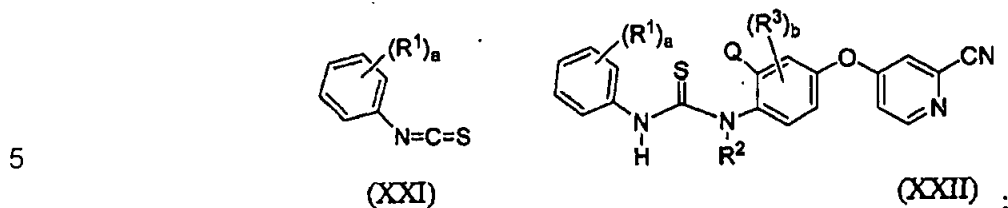
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVIII) con un compuesto de la fórmula (XIX) para proporcionar un compuesto de la fórmula (XX):



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $b$  son como se definen en la presente,  $Q$  es  $NH_2$  o  $NO_2$ , y uno de  $L^1$  o  $L^2$  es halógeno, y el otro de  $L^1$  o  $L^2$  es  $OH$  o un anión del mismo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XX) con un

compuesto de la fórmula (XXI) en donde  $R^1$  y  $a$  son como se definen en la presente, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXII):



(d) cuando en el compuesto de la fórmula (XXII) Q es  $\text{NO}_2$ , convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la fórmula (XXII) en donde Q es  $\text{NH}_2$ ; y

10 (e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XXII) en donde Q es  $\text{NH}_2$ , con un agente desulfurizante, para proporcionar el compuesto de la fórmula (XVI).

En una modalidad, la parte (a) se lleva a cabo con una base orgánica o inorgánica, en un solvente polar. En algunos aspectos, la base inorgánica se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{CaCO}_3$ , y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . En otros aspectos, el solvente polar se selecciona a partir del grupo que consiste en sulfóxido de dimetilo y dimetil-formamida.

20 En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XVIII) es 4-metil-amino-3-nitro-fenol (es decir,  $R^2$  es metilo, Q es  $\text{NO}_2$ , b es 0, y  $L^1$  es OH).

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XIX) es 4-cloro-2-ciano-piridina (es decir,  $L^2$  es cloro).

25 En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XX) es 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo.



En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XXI) es isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo.

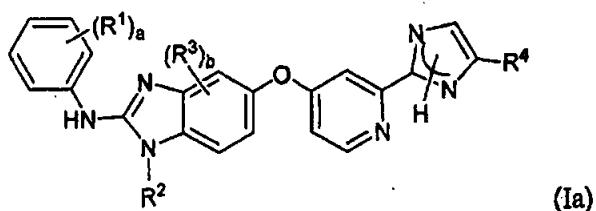
En una modalidad, la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXII) con un agente reductor. En algunos aspectos, el agente reductor es ditionita de sodio.

En una modalidad, la parte (e) se lleva a cabo en acetonitrilo.

En una modalidad, el agente desulfurizante de la parte (e) se selecciona a partir del grupo que consiste en  $\text{FeCl}_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio, y  $\text{POCl}_3$ . En otras modalidades, el agente desulfurizante es cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio.

En otra modalidad, se proporciona un método para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo:

15



en donde:

20

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

25

$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a

6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 5  $R^4$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

a es 1, 2, 3, 4, ó 5; y

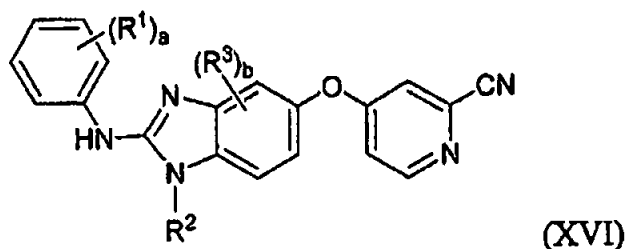
- 15 b es 0, 1, 2, ó 3;

comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

- 20 (b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (Ia) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto intermediario que tiene la fórmula (XVI):



5

en donde:

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

10

$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

20

a es 1, 2, 3, 4, ó 5; y

b es 0, 1, 2, ó 3;

25

en el entendido de que el compuesto no es 4-[2-(4-cloro-fenil-

amino)-1-metil-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XVI) es 4-[1-metil-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil-amino)-1H-benzo-imidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.

5 En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVI) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la cinasa Raf. En algunos aspectos, la enfermedad es cáncer.

Los siguientes términos se emplean en la presente solicitud.

10 "Inhibidor de Raf" se utiliza en la presente para referirse a un compuesto que exhibe una  $IC_{50}$  con respecto a la actividad de la cinasa Raf de no más de aproximadamente 100  $\mu M$ , y más típicamente no más de aproximadamente 50  $\mu M$ , medida en el Ensayo de Filtración de Raf/Mek descrito en la Solicitud Provisional  
15 de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/712,539.

"Alquilo" se refiere a los grupos hidrocarbilo saturados que no contienen heteroátomos, e incluye los grupos alquilo de cadena recta, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. Alquilo también  
20 incluye los isómeros de cadena ramificada de los grupos alquilo de cadena recta, incluyendo, pero no limitándose a, los siguientes, los cuales se proporcionan a manera de ejemplo:  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_2CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2C(CH_3)_3$ ,  
25  $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y otros. Por  
consiguiente, los grupos alquilo incluyen los grupos alquilo  
5 primarios, los grupos alquilo secundarios, y los grupos alquilo  
terciarios. La frase "alquilo de 1 a 12 átomos de carbono" se refiere  
a los grupos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. La  
frase "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a los grupos  
alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

10 "Alquenilo" se refiere a los grupos hidrocarbilo de cadena recta  
o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, y de preferencia  
de 2 a 4 átomos de carbono, y que tienen cuando menos uno y de  
preferencia de uno a dos sitios de insaturación de vinilo (>C=C<).  
Estos grupos son ejemplificados, por ejemplo, por vinilo, alilo, y but-  
15 3-en-1-ilo. Dentro de este término, se incluyen los isómeros *cis* y  
*trans*, o las mezclas de estos isómeros.

"Alcoxilo" se refiere a RO-, en donde R es un grupo alquilo. La  
frase "alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono", como se utiliza en la  
presente, se refiere a RO-, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 6  
20 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos  
alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen metoxilo, etoxilo, butilo  
terciario, y similares.

"(Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo" se refiere al  
éster-C(=O)-OR, en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 "Amidino" o "funcionalidad de amidino" se refiere al grupo

-C(=NH)NH<sub>2</sub>. "Amidina" se refiere a un compuesto que contiene este grupo.

"Amino-carbonilo" se refiere en la presente al grupo -C(O)-NH<sub>2</sub>.

5 "Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo" se refiere al grupo -C(O)-NRR', en donde R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R' se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-.

"Carboxilo" se refiere a -C(=O)-OH.

10 "Ciano", "carbonitrilo", o "nitrilo", o "funcionalidad de ciano", se refieren a -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente de alquilo mono- ó poli-cíclico. Los grupos cicloalquilo típicos tienen de 3 a 8 átomos de carbono del anillo. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen  
15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclo-octilo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a los grupos cloro, bromo, flúor, y yodo.

20 "Halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)" se refiere a un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más átomos de halógeno, de preferencia 1 a 5 átomos de halógeno. Un grupo halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) más preferido es trifluoro-metilo.

25 "Halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-fenilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido con un grupo halo-(alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono).

"Halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)" se refiere a un radical de alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, de preferencia 1 a 5 átomos de halógeno. Un grupo halo-(alcoxilo de 1 a 5 6 átomos de carbono) más preferido es trifluoro-metoxilo.

"Halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo" y "halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo" se refieren a la sustitución de los grupos sulfonilo y sulfanilo con grupos halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), en donde sulfonilo y sulfanilo 10 son como se definen en la presente (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>-halo-alquilo o -S-halo-alquilo).

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos del anillo en un anillo aromático, siendo el resto de los átomos del anillo átomos de carbono. Los 15 heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de ejemplo tienen de 5 a 14 átomos del anillo, e incluyen, por ejemplo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, 20 benzoxazolilo, diazapinilo, furanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, tienilo, y triazolilo.

"Hetero-cicloalquilo" se refiere en la presente a los 25 sustituyentes de cicloalquilo que tienen de 1 a 5, y más típicamente

de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en los compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Las fracciones de  
5 hetero-cicloalquilo representativas incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, y similares.

"(Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquilo" se refiere a un grupo hetero-cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

10 "Hetero-cicloalquil-carbonilo" se refiere en la presente al grupo  $-C(O)-R^{10}$ , en donde  $R^{10}$  es hetero-cicloalquilo.

"(Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquil-carbonilo" se refiere al grupo  $-C(O)-R^{11}$ , en donde  $R^{11}$  es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetero-cicloalquilo.

15 "Hidroxilo" se refiere a  $-OH$ .

"Hidroxi-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

"Hidroxi-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo)" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo sustituido con hidroxilo.  
20

"Imidato" o "éster de imidato" se refiere al grupo  $-C(=NH)O-$ , o a un compuesto que contiene este grupo. Los ésteres de imidato incluyen, por ejemplo, el imidato de metil-éster  $-C(=NH)OCH_3$ .

"Nitro" se refiere a  $-NO_2$ .

25 "Sulfonilo" se refiere en la presente al grupo  $-SO_2-$ .

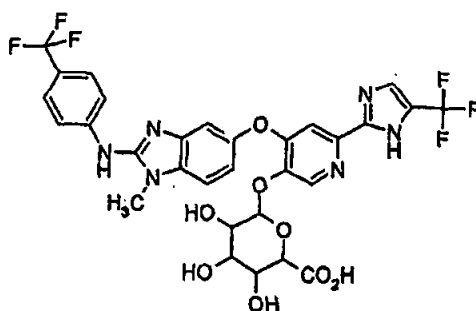


"Sulfanilo" se refiere en la presente al grupo -S-. "Alquil-sulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura  $-SO_2R^{12}$ , en donde  $R^{12}$  es alquilo. "Alquil-sulfanilo" se refiere a un sulfanilo sustituido de la estructura  $-SR^{12}$ , en donde  $R^{12}$  es alquilo. Los grupos alquil-sulfonilo y alquil-sulfanilo empleados en los compuestos de la presente invención incluyen (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo y (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo. Por consiguiente, los grupos típicos incluyen, por ejemplo, metil-sulfonilo y metil-sulfanilo (es decir, en donde  $R^{12}$  es metilo), etil-sulfonilo, y etil-sulfanilo (es decir, en donde  $R^{12}$  es etilo), propil-sulfonilo, y propil-sulfanilo (es decir, en donde  $R^{12}$  es propilo), y similares.

"Grupo protector de hidroxilo" se refiere a los grupos protectores para un grupo OH. El término, como se utiliza en la presente, se refiere a la protección del grupo OH de un ácido COOH. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares, son bien conocidos en este campo. Por ejemplo, se describen numerosos de estos grupos protectores en T. W. Greene Y P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999. Estos grupos protectores de hidroxilo incluyen los ésteres de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, los bencil-éteres, los p-metoxi-bencil-éteres, silil-éteres, y similares.

"Metabolito" se refiere a cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto progenitor. Los

derivados se pueden producir a partir del compuesto progenitor mediante diferentes transformaciones bioquímicas en el sujeto, tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación, e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. También se pueden producir metabolitos correspondientes a estos derivados mediante métodos *in vitro*, o a través de métodos sintéticos. En algunas modalidades, el metabolito de un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) es un óxido. En algunos aspectos, el óxido es un N-óxido que se forma sintéticamente mediante el tratamiento de un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) con un agente oxidante. En algunos aspectos, el agente oxidante es N-óxido de N-metil-morfolina, o un hidroperóxido, tal como peróxido de hidrógeno. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o (Ia) se conjuga con ácido glucurónico para formar un metabolito. En otro aspecto, se proporciona un metabolito, tautómero, o estereoisómero del mismo que tiene la estructura:



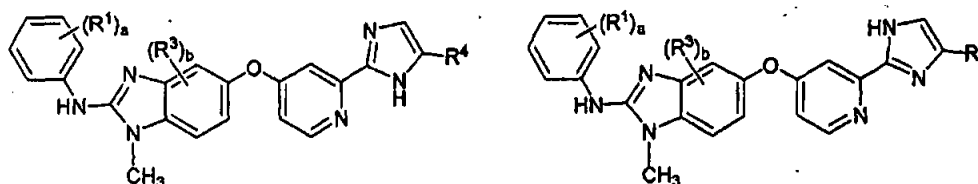
"Opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena recta, la sustitución puede presentarse ya sea dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi-propilo, 2-amino-butilo, y similares), o bien en el término de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi-etilo, 3-ciano-propilo, y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser configuraciones de cadena, ramificada, o cíclica de átomos de carbono o heteroátomos covalentemente enlazados.

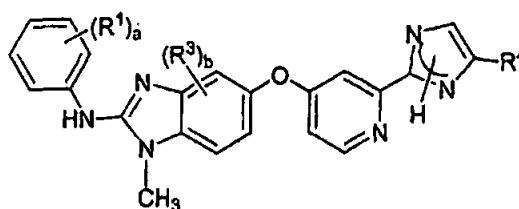
Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución que no sean permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con cinco grupos flúor, o un átomo de halógeno sustituido con otro átomo de halógeno). Estos patrones de sustitución que no son permisibles son bien conocidos por el experto.

También será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de las Fórmulas (I) y (Ia), o sus estereoisómeros, ésteres, pro-fármacos, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden someterse a tautomerización, y por consiguiente, pueden existir en diferentes formas tautoméricas, en donde un protón de un átomo de una molécula se cambie hasta otro átomo, y en consecuencia se reconfiguren los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Véase, por ejemplo, March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Como se utiliza en la presente, el término "tautómero" se refiere a los compuestos producidos por el cambio de protones, y se debe entender que, dentro de la invención, se

incluyen todas las formas tautoméricas, hasta donde puedan existir. Por ejemplo, en seguida se muestran los tautómeros de un compuesto de la Fórmula (I), en donde, para propósitos ilustrativos solamente,  $R^2$  es metilo, y  $c$  es 1:



Estos tautómeros también se pueden ilustrar de la siguiente manera:



Los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia), (II), o (III), o sus tautómeros, estereoisómeros, ésteres, metabolitos, pro-fármacos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden comprender átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Estos átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar como resultado los compuestos de la invención que existen en formas de enantiómeros, diaestereómeros, y en otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, tales como

en las formas (R) o (S). Como resultado, en la presente invención, se incluyen todos los posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diaestereómeros, así como los diaestereómeros individuales de los compuestos de la invención. Los términos configuración "S" y "R", como se utilizan en la presente, son como se definen en la IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45: 13-30 (1976). Los términos  $\alpha$  y  $\beta$  se emplean para las posiciones de anillos de los compuestos cíclicos. El lado- $\alpha$  del plano de referencia, es el lado sobre el cual queda el sustituyente preferido en la posición de número más bajo. A los sustituyentes que quedan sobre el lado opuesto del plano de referencia se les asigna el descriptor  $\beta$ . Se debe observar que este uso difiere de aquél para los estereoprogenitores cíclicos, en donde " $\alpha$ " significa "debajo del plano", y denota la configuración absoluta. Los términos "configuración  $\alpha$  y  $\beta$ ", como se utilizan en la presente, son como se definen en el CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987), párrafo 203.

Como se utiliza en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales de ácidos o alcalinotérreos no tóxicas del compuesto, tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, o pro-fármaco de las Fórmulas (I) o (Ia). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de las Fórmulas (I) o (Ia), o

150

mediante la reacción por separado de las funciones de base o ácido con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentan-propionato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalen-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-sulfonato, y undecanoato. También, los grupos que contengan nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; haluros de fenil-alquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Los ejemplos de los ácidos que se pueden emplear para formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, y los ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metan-sulfónico, ácido succínico, y ácido

cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la Fórmula (I) o (Ia), o por separado, mediante la reacción de las fracciones de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el

5 hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, o con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria, o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como

10 las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero no limitándose a, amonio, tetrametil-amonio, tetraetil-amonio, metil-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, trietil-amina, etil-amina, y similares. Otras aminas

15 orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares.

Las sales y las formulaciones de los compuestos de la invención también se dan a conocer en las solicitudes provisionales

20 tituladas "Formulations For Benzimidazole Pyridyl Ethers" (Número de Serie de los Estados Unidos de Norteamérica 60/832715; número de caso dado por el abogado: PP028237.0001), presentada el 21 de julio de 2006, y "Salts of Benzimidazolyl Pyridyl Ethers and Formulations Thereof (número de caso dado por el abogado:

25 PP028258.0001), presentada el 30 de agosto de 2006, cada una de

las cuales se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Como se utiliza en la presente, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que se hidrolizan *in vivo*, e incluyen aquéllos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal el mismo. Los grupos de éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquéllos derivados a partir de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular los ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico, y alcanodioico, en donde cada fracción de alquilo o alquenilo convenientemente tiene no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los ésteres particulares incluyen formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos, y etil-succinatos.

El término "pro-fármacos farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en la presente, se refiere a los pro-fármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance de un buen juicio médico, sean adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, de una manera conmensurada con la proporción razonable de beneficio/riesgo, y efectivos para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "pro-fármaco" se refiere a los compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto



progenitor de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Volumen 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, editor, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan a la presente como referencia.

Será evidente para los expertos en este campo que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de las Fórmulas (I) o (Ia), o los tautómeros, estereoisómeros, ésteres, pro-fármacos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden procesar *in vivo* a través del metabolismo en el cuerpo, para producir metabolitos farmacológicamente activos que retengan la actividad como inhibidores de la enzima de cinasa Raf. Los metabolitos activos de un compuesto de la invención se pueden identificar empleando técnicas de rutina conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. y colaboradores, *J. Med. Chem.* 40: 2011-2016 (1997); Shan, D. y colaboradores, *J. Pharm. Sci.* 86(7): 165-767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34:220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 73: 224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen y colaboradores, editores, Harwood Academic Publishers, 1991). Se debe entender que, dentro de la invención, se incluyen todos los metabolitos activos de un compuesto de la invención.

El término "cáncer" se refiere a enfermedades de cáncer que pueden ser benéficamente tratadas mediante la inhibición de una cinasa, en particular una cinasa Raf, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovarios, vejiga, mama, próstata, o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon viloso), y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma).

La presente invención se refiere a los procesos para la preparación de los compuestos de la invención, y a los intermediarios sintéticos útiles en estos procesos, como se describen con detalle más adelante.

El Esquema 1 ilustra la construcción de la fracción de biarilo-éter central de los compuestos de la invención. El compuesto 1.1 se hace reaccionar con el compuesto 1.2, en donde uno de  $L^1$  ó  $L^2$  es halógeno, y el otro de  $L^1$  ó  $L^2$  es OH, para formar el éter 1.3. El acoplamiento se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, tal como acetonitrilo o sulfóxido de dimetilo, en la presencia de una base, y también se puede conducir a temperaturas elevadas o de reflujo. Las bases adecuadas incluyen,  $K_2CO_3$ ,  $CaCO_3$ , KOH, NaOH, ó  $KF \cdot Al_2O_3$  (*Journal of Organic Chemistry*, Volumen 63, No. 18, 1998 páginas 6338-6343). El grupo Q en el compuesto 1.1 puede ser  $NH_2$  o un precursor de amino, tal como  $NO_2$ , o un grupo amino protegido que posteriormente se puede convertir hasta la amina mediante la

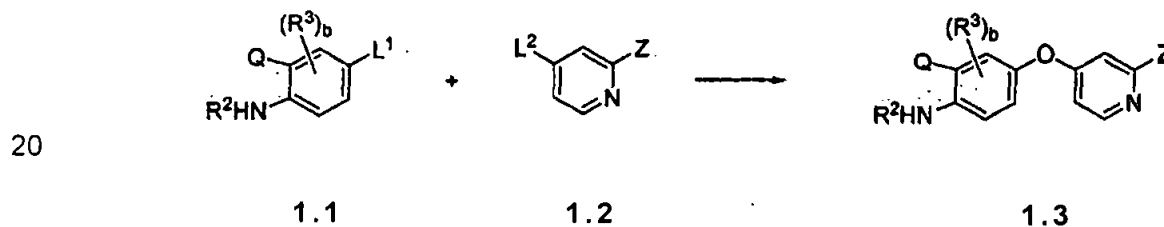
reducción o desprotección respectiva de los precursores de amino. El grupo Z en el compuesto 1.2 puede ser un grupo imidazolilo sustituido con uno o dos grupos  $R^4$ , o un grupo funcional que se pueda utilizar para formar este grupo imidazolilo. Los grupos

5 funcionales adecuados incluyen un aldehído, o cualquier precursor de aldehído, tal como un éster o carbonitrilo que posteriormente se pueda convertir hasta el aldehído. Los grupos éster y carbonitrilo se pueden reducir hasta el aldehído con un agente reductor, tal como hidruro de di-isobutil-aluminio. Z también puede ser  $-CH_2OR^5$ , en

10 donde  $R^5$  es un grupo protector de hidroxilo. El aldehído se puede desenmascarar en una etapa posterior mediante la desprotección del grupo  $R^5$  y la oxidación del alcohol resultante hasta el aldehído. La conversión del aldehído hasta un grupo imidazolilo sustituido se muestra en el Esquema 3. En el Esquema 6 se muestran otros

15 métodos para la formación del grupo imidazolilo sustituido.

Esquema 1



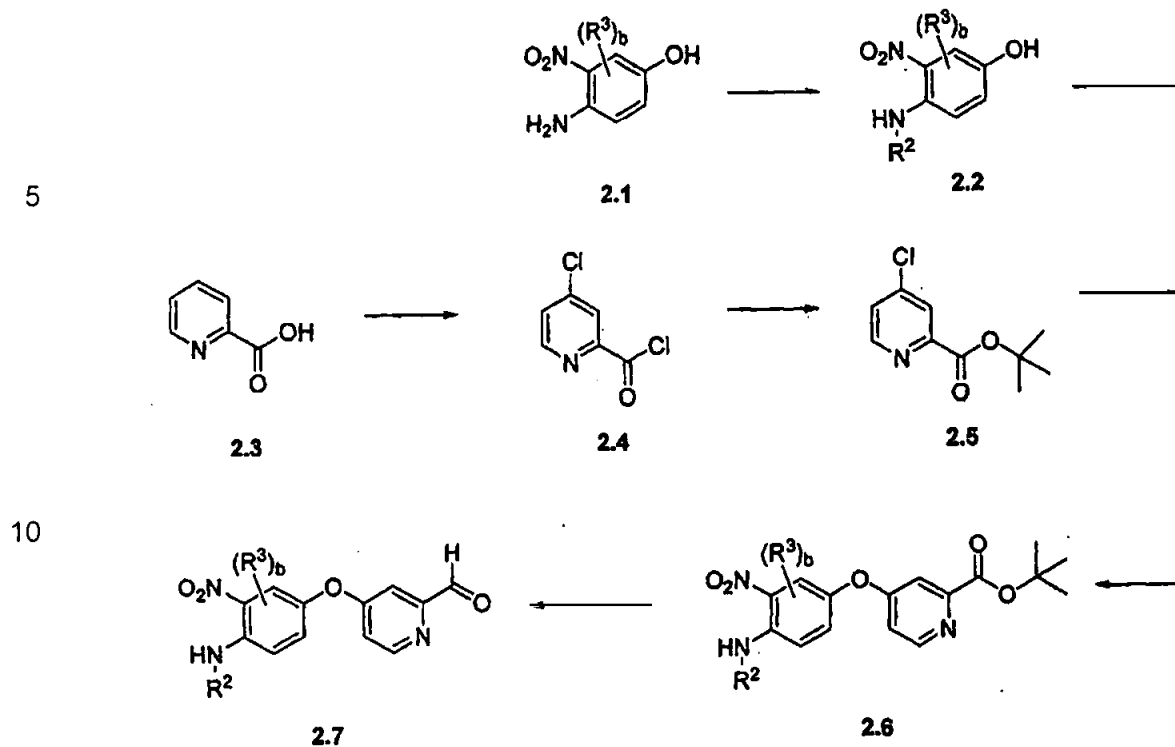
El Esquema 2 muestra un ejemplo de una síntesis de ciertos biaril-éteres. Se entiende que, para propósitos ilustrativos, el

25 Esquema 2 emplea los siguientes patrones de sustitución: Q es  $NO_2$ ,

L<sup>1</sup> es OH, L<sup>2</sup> es Cl, y Z es un terbutil-éster. Se muestra un ejemplo de la síntesis del aldehído 2.7, en donde R<sup>2</sup> es metilo y b es 0, en el Ejemplo 1. La amina 2.1 se puede convertir hasta la alquil-amina 2.2 por medio de un número de métodos conocidos. En un aspecto, la amina 2.1 se trata con anhídrido acético y ácido fórmico para formar la formamida correspondiente, la cual se puede reducir hasta la alquil-amina 2.2. Los agentes reductores adecuados incluyen NaBH<sub>4</sub> en la presencia de BF<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. De una manera alternativa, la alquil-amina 2.2 se puede sintetizar mediante la reacción de la amina 2.1 con anhídrido trifluoro-acético, se alquila la amida correspondiente con un agente alquilante, tal como haluro de alquilo, y se remueve el grupo protector de trifluoro-acetamida mediante el tratamiento con una base, tal como NaOH.

El cloruro 2.5 se puede preparar mediante el tratamiento del ácido picolínico 2.3 con un exceso de cloruro de tionilo, para formar el cloruro de ácido 2.4, el cual entonces se expone a dicarbonato de diterbutilo y piridina, para dar el cloruro 2.5. El acoplamiento del alcohol de la alquil-amina 2.2 con el cloruro 2.5 bajo condiciones básicas, da el éter 2.6, el cual se puede convertir directamente hasta el aldehído 2.7, mediante reducción con hidruro de di-isobutil-aluminio, o en dos pasos mediante reducción del éster 2.6 hasta el alcohol, seguida por oxidación hasta el aldehído.

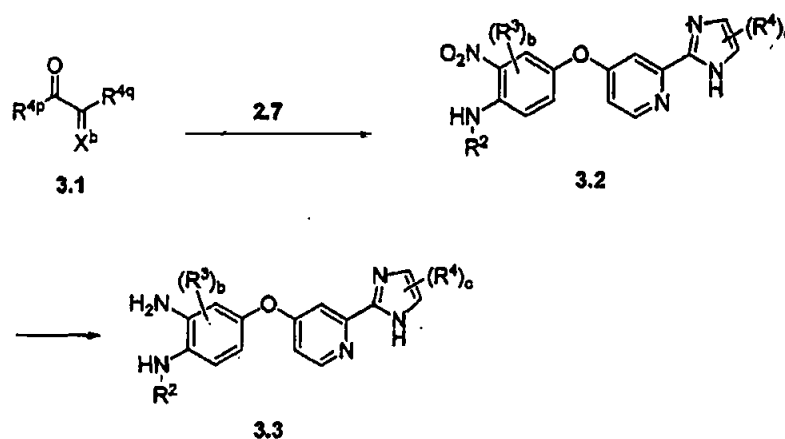
## Esquema 2



15 El Esquema 3 ilustra la formación del anillo de imidazol. El aldehído 2.7 se puede hacer reaccionar con el compuesto 3.1, en donde  $\text{X}^b$  es  $=\text{O}$  ó  $=\text{NHOH}$ , y  $\text{R}^{4p}$  y  $\text{R}^{4q}$  son independientemente H o  $\text{R}^4$ , en donde  $\text{R}^4$  es como se define anteriormente, en el entendido de que cuando menos uno de  $\text{R}^{4p}$  y  $\text{R}^{4q}$  es  $\text{R}^4$ . La reacción se puede

20 llevar a cabo en un solvente polar, tal como una mezcla de acetato de etilo/etanol, y en la presencia de  $\text{NH}_4\text{OH}$ , para proporcionar el compuesto 3.2. El grupo nitro del compuesto 3.2 se puede reducir hasta la amina 3.3 mediante su tratamiento con un agente reductor, tal como ditionita de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ).

## Esquema 3



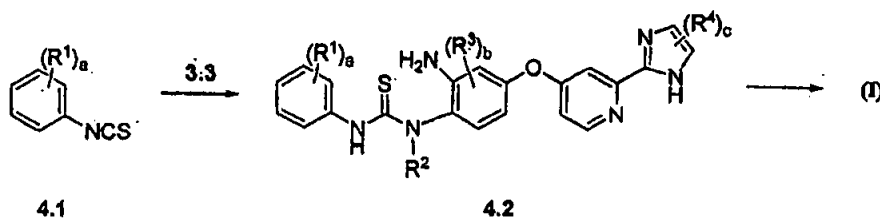
5

El Esquema 4 ilustra la formación del anillo de bencimidazol.

La diamina 3.3 se hace reaccionar con el tioisocianato 4.1, para proporcionar la tiourea 4.2. El tratamiento de la 4.2 con un agente desulfurizante da un compuesto de la Fórmula (I). El término "agente desulfurizante" se refiere a los agentes adecuados para efectuar el cierre de anillo, tales como  $\text{FeCl}_3$ , yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio,  $\text{POCl}_3$ , o un haluro de alquilo, tal como yoduro de metilo. También se pueden utilizar los reactivos de Mukaiyama modificados (Journal of Organic Chemistry, Volumen 70, No. 7, 2005 páginas 2835-2838).

20

## Esquema 4

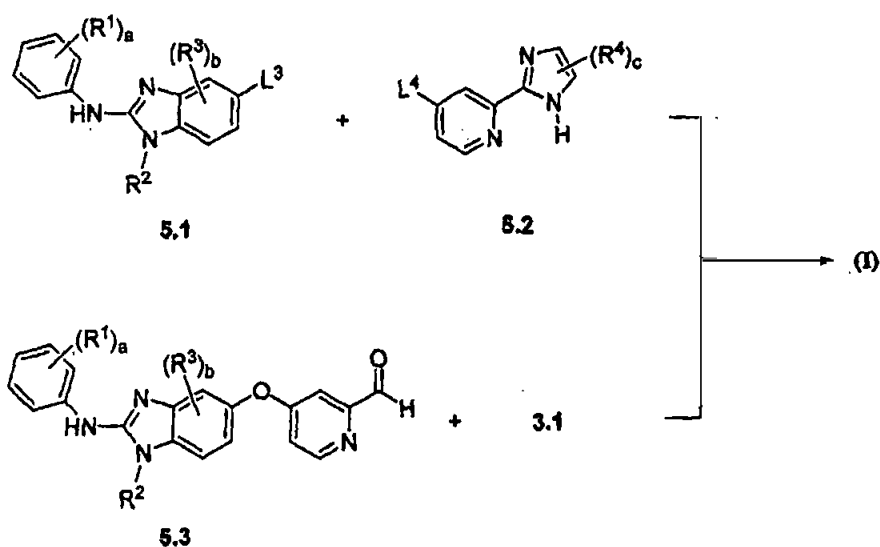


Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de una manera alternativa mediante la modificación de la secuencia de las

25

reacciones de acoplamiento. El Esquema 5 ilustra el acoplamiento del 5.1 con el 5.2 para formar el enlace de éter, y el acoplamiento del 5.3 con el 3.1 para formar el anillo de imidazol, como el penúltimo paso para la formación del núcleo pentacíclico completamente acoplado. Para los intermediarios 5.1 y 5.2, uno de  $L^3$  ó  $L^4$  es halógeno, y el otro de  $L^3$  ó  $L^4$  es OH. Estos intermediarios se pueden preparar como se muestra en los esquemas anteriores, mediante el empleo de materiales de partida y/o grupos protectores adecuados, en las secuencias de reacción apropiadas. Estos factores están dentro de la experiencia de la técnica. El aldehído 5.3, por ejemplo, se puede preparar mediante la reducción del carbonitrilo correspondiente, cuya síntesis se muestra en el Ejemplo 60, con hidruro de di-isobutil-aluminio. La reacción del aldehído 5.3 de acuerdo con el Esquema 3 anterior, con la cetona 3.1, proporciona los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 5



NO

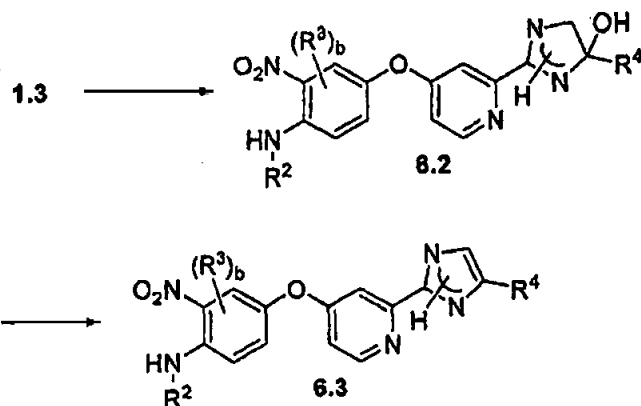
Se apreciará que los intermediarios de imidazol utilizados en las reacciones de acoplamiento se pueden preparar empleando otras rutas sintéticas. Uno de estos métodos se muestra en el Esquema 7.

5 El compuesto 1.3, en donde Z es ciano, se convierte hasta un compuesto en donde Z es un grupo amidino. Esta transformación se puede efectuar mediante la reacción del 1.3 con un alcóxido, tal como metóxido, para convertir el carbonitrilo hasta un éster de imidato, que en seguida se hace reaccionar con un reactivo de  
10 amonio, tal como acetato de amonio o benzoato de amonio, para formar la amidina. La reacción de la amidina con el compuesto (Va), en donde  $X^a$  es un grupo saliente, proporciona el compuesto alquilado y ciclado 6.2, o un tautómero del mismo. El calentamiento del compuesto 6.2 conduce a la eliminación de agua  
15 (deshidratación), y a la formación del intermediario 6.3. Otras condiciones de deshidratación incluyen el tratamiento del 6.2 con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido metan-sulfónico, ácido canfor-sulfónico, ácido trifluoro-metan-sulfónico, y ácido trifluoro-acético, así como con ácidos inorgánicos, tales como ácido  
20 clorhídrico y ácido sulfúrico. La formación en cuatro reacciones del éster de imidato, la formación de la amidina, la alquilación/ciclación, y la deshidratación, típicamente se llevan a cabo en una secuencia de un solo recipiente.



767

## Esquema 6



Los compuestos de la invención útiles *in vitro* o *in vivo* para  
 10 inhibir el crecimiento de las células de cáncer. Los compuestos se  
 pueden utilizar solos o en composiciones junto con un vehículo o  
 excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o excipientes  
 farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agentes de  
 procesamiento y modificadores o potenciadores del suministro de  
 15 fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de  
 magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina,  
 celulosa, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, dextrosa,  
 hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinil-pirrolidinona, ceras de bajo  
 punto de fusión, resinas de intercambio de iones, y similares, así  
 20 como combinaciones de cualesquiera dos o más de los mismos.  
 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se  
 describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub.  
 Co., Nueva Jersey (1991), incorporado a la presente como  
 referencia.

25 Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar

como el único agente farmacéutico activo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes diferentes utilizados en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos y agentes contra el cáncer, y las combinaciones de los compuestos actualmente dados a conocer con otros agentes contra el cáncer o quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de estos agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de una experiencia ordinaria en este campo sería capaz de discernir cuáles combinaciones de agentes serían útiles, basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrado. Estos agentes contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor de retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes anti-proliferativos, inhibidores de la transferasa de prenil-proteína, inhibidores de HMG-CoA-reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis, y agentes que interfieran con los puntos de verificación del ciclo celular. Los compuestos de la invención también son útiles cuando se co-administran con terapia de radiación.

763

La presente invención se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, los cuales se proporcionan a manera de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

5 En los siguientes Ejemplos, así como a través de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

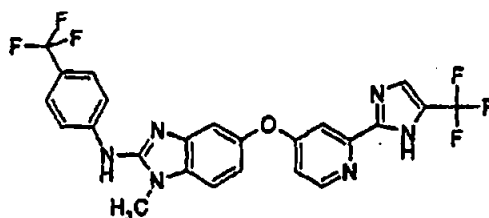
|    |       |                                                                       |
|----|-------|-----------------------------------------------------------------------|
| 10 | APCI  | Espectroscopía de masas con ionización química a presión atmosférica. |
|    | cm    | Centímetro.                                                           |
|    | °C    | Grados Celsius.                                                       |
|    | DIPEA | Di-isopropil-etil-amina.                                              |
|    | DMC   | Cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolinio.                          |
| 15 | DMSO  | Sulfóxido de dimetilo.                                                |
|    | EtOAc | Acetato de etilo.                                                     |
|    | EtOH  | Etanol.                                                               |
|    | g     | Gramos.                                                               |
|    | h     | Hora.                                                                 |
| 20 | HPLC  | Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento.                        |
|    | IPA   | Alcohol isopropílico.                                                 |
|    | L     | Litro.                                                                |
|    | LCAP  | Porcentaje de área de cromatografía de líquidos.                      |
|    | MeCN  | Acetonitrilo.                                                         |
| 25 | ml    | Mililitros.                                                           |

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| NaOMe  | Metóxido de sodio.           |
| 1-PrOH | 1-propanol.                  |
| TEA    | Trietil-amina.               |
| TFAA   | Anhídrido trifluoro-acético. |
| 5 THF  | Tetrahidrofurano.            |

### Ejemplo 1

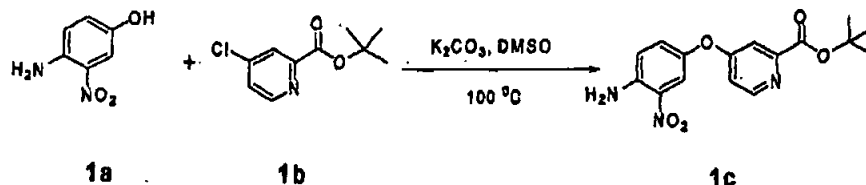
Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina

10



#### Paso 1:

15



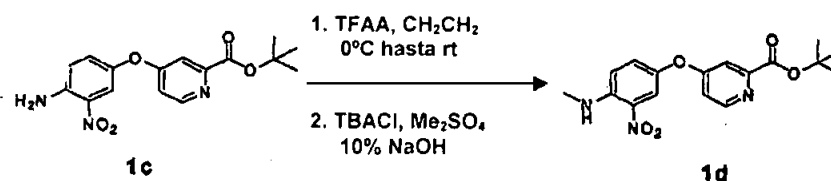
20

25

Un matraz de tres cuellos de 500 mililitros se adaptó con un agitador mecánico, y se cargó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.15 gramos, 30 milimoles). El recipiente se selló, se evacuó, y se secó con flama. El aparato se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se purgó con argón. Al matraz de reacción se le agregó 4-amino-3-nitro-fenol 1a (3.08 gramos, 20 milimoles), 4-cloro-piridin-2-carboxilato de terbutilo 1b (5.2 gramos, 24 milimoles), y sulfóxido de dimetilo seco (30 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente, y se calentó

a 100°C durante aproximadamente 14 horas. La reacción se vertió sobre un regulador de fosfato helado (pH = 7), y el matraz de reacción se enjuagó bien con MTBE (metil-terbutil-éter) y agua. La mezcla bifásica combinada se filtró a través de Celite (cojín de >2 centímetros). Las capas se dividieron y se separaron, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (100 mililitros, tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mililitros, cinco veces), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub>, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1 hexanos-EtOAc (acetato de etilo)), para proporcionar 4.92 gramos (14.9 milimoles, rendimiento del 74 por ciento) del 1c como un sólido color café-amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, J= 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J= 2.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J= 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J= 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J= 2.8, 5.8, Hz, 1 H), 6.91 (d, J= 9.1 Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; p. f.: 163-166°C.

### Paso 2:

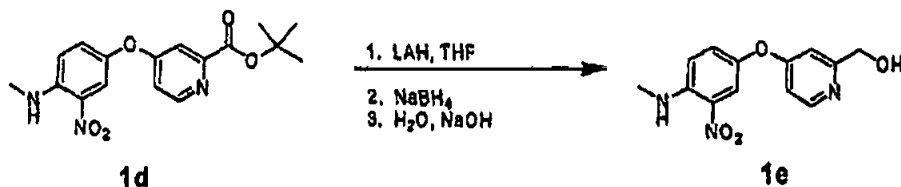


A una solución de la nitroanilina 1c (5.62 gramos, 17 milimoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mililitros) a 0°C, se le agregó TFAA (anhídrido

25

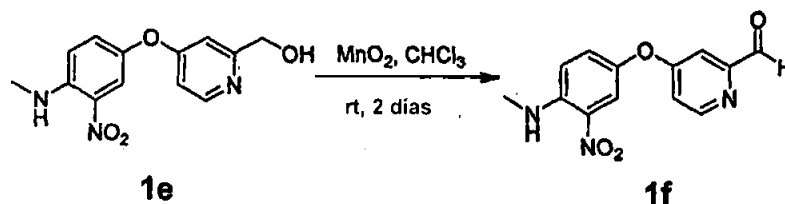
766

trifluoro-acético, 2.4 mililitros, 3.6 gramos, 17 milimoles). El baño de enfriamiento se removió entonces, y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C, y se agregaron TBACl (cloruro de tetrabutil-amonio, 2.5 gramos, 8.5 milimoles), Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sulfato de dimetilo, 3.2 mililitros, 4.3 gramos, 34 milimoles), y NaOH al 10 por ciento (34 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, y las capas resultantes se dividieron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mililitros, tres veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mililitros, dos veces), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 hexanos/EtOAc), para dar 4.5 gramos (13.0 milimoles, 76 por ciento) del 1d como un sólido color amarillo-naranja. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.04 (br d, J= 4.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J= 2.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J= 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (app dd, J= 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 3.04 (d, J= 4.9 Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H); <sup>13</sup>C. RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; p. f.: 187-189°C.

**Paso 3:**

Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 500 mililitros,

secado con flama, purgado con  $N_2$ , se cargó con LAH (hidruro de litio y aluminio, 3.0 gramos, 75 milimoles) y tetrahidrofurano seco (240 mililitros). La suspensión resultante se enfrió a  $0^\circ C$ , y se agregó lentamente terbutil-éster 1d (20.7 gramos, 60 milimoles), mientras que se mantenía la temperatura de reacción interna debajo de  $5^\circ C$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ C$  durante 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó  $NaBH_4$  (2.27 gramos, 60 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató entonces con una adición por goteo sucesiva de agua (3 mililitros), NaOH al 15 por ciento (3 mililitros), y agua (9 mililitros). La mezcla resultante se filtró a través de Celite, y los sólidos restantes se lavaron con EtOAc y metanol. Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo crudo resultante se adsorbió sobre  $SiO_2$ , y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (97:3  $CH_2Cl_2$ -MeOH) para proporcionar 7.63 gramos (27.7 milimoles, 46 por ciento) de un sólido color rojo-naranja como el 1e.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.75$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J = 2.75$  Hz, 1 H), 6.92 (d,  $J = 9.35$  Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.07 (d,  $J = 5.23$  Hz, 3H).

**Paso 4:**

15 **Paso 5:**

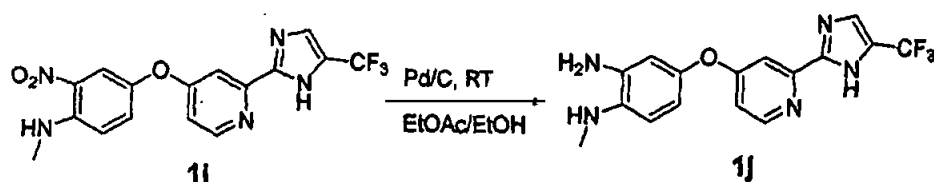


Formación del anillo de imidazol (Baldwin, J. J.; Engelhardt, E. L.; Hirschmann, R.; Lundell, G. F.; Ponticello, G. S. J. Med. Chem 1979, 22, 687): el compuesto 1g (Lancaster (Windham, NH), 25.75 mililitros, 136.5 milimoles) se agregó a una solución de NaOAc



(acetato de sodio, 22.4 gramos, 273 milimoles) en H<sub>2</sub>O (60 mililitros), y la solución resultante se calentó a 100°C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución del **1h** se agregó a una suspensión del **1f** (25 gramos, 91 milimoles) en NH<sub>4</sub>OH (150 mililitros) y metanol (450 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TCL (cromatografía de capa delgada), 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, mostró el consumo completo del **1f**. El producto crudo se concentró hasta una pasta acuosa, y se dividió con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron, para dar 31.6 gramos del **1i** (83 milimoles) como un sólido color naranja (rendimiento del 91 por ciento).

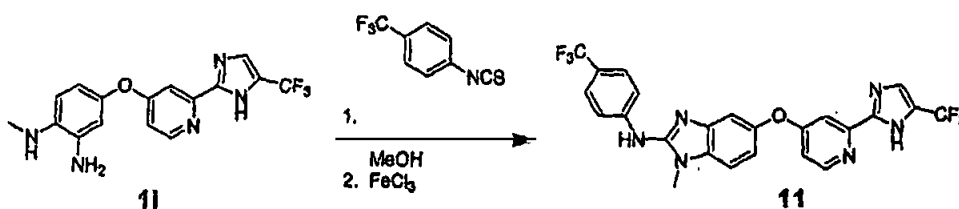
**Paso 6:**



Una pasta de nitro-anilina **1i** (45.76 gramos, 120 milimoles) en MeOH (220 mililitros) y EtOAc (200 mililitros) se salpicó con N<sub>2</sub> durante 20 minutos, y luego se cargó con una suspensión de Pd/C al 10 por ciento (12.77 gramos, 120 milimoles) en MeOH (60 mililitros). La reacción se purgó con H<sub>2</sub>, y se mantuvo bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 2 días. La reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y los sólidos recolectados se lavaron sucesivamente con MeOH y

170

EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron, el sólido resultante se destiló azeotrópicamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y luego se secó durante la noche al vacío para dar 40.17 gramos (115 milimoles) del **1j** como un polvo bronceado (rendimiento del 96 por ciento). LCMS m/z 336.1 ( $\text{MH}^+$ ),  $t_R = 1.81$  minutos.

**Paso 7:**

10

Se agregó el isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo (23.37 gramos, 115 milimoles) a una solución en agitación de la diamina **1j** (40.17 gramos, 115 milimoles) en MeOH (460 mililitros) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa, se agregó una solución de  $\text{FeCl}_3$  (20.52 gramos, 126.5 milimoles) en MeOH (50 mililitros) a la reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se agregó a un embudo de separación de 3 litros que contenía EtOAc (750 mililitros) y agua (750 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (se guardó la fase acuosa). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , agua, y salmuera, luego se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron. La fase acuosa guardada se hizo básica ( $\text{pH} = 10$ ) mediante la adición de

20

25

71

una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , y la pasta resultante se agregó a un embudo de separación de 3 litros que contenía EtOAc (500 mililitros). La mezcla se agitó, y la emulsión resultante se filtró a través de un papel filtro, y las capas se separaron entonces, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mililitros, dos veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, luego se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se agregaron al material previamente extraído, y se concentraron. El producto combinado se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mililitros), se adsorbió sobre  $\text{SiO}_2$ , y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea. Una trituración final del material con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  produjo la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina como un sólido blanco puro. LCMS (cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas)  $m/z$  519.1 ( $\text{MH}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 7.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.61 (dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.38 (app d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 6.96 (dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz, 1 H), 6.93 (dd,  $J = 2.5, 5.5$  Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LC/MS  $m/z = 519.0$ ,  $t_R = 2.57$  minutos ( $\text{MH}^+$ ); Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ : C 55.6, H 3.11, N 16.21; Encontrado: C 55.81, H 3.43, N 16.42; p. f.: 217-220°C (descomposición).

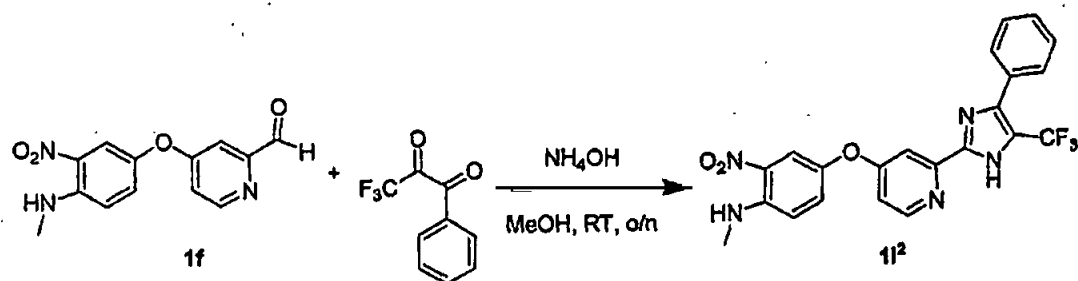
El siguiente ejemplo describe métodos para la preparación de los compuestos de imidazol disustituídos.

#### Ejemplo 1a

El intermediario  $1i^2$  se sintetizó siguiendo el paso 5 del Ejemplo

1, utilizando el dihidrato de 3,3,3-trifluoro-1-fenil-propano-1,2-diona, como se muestra en seguida (MeOH = metanol, RT = temperatura ambiente, o/n = durante la noche, min = minutos):

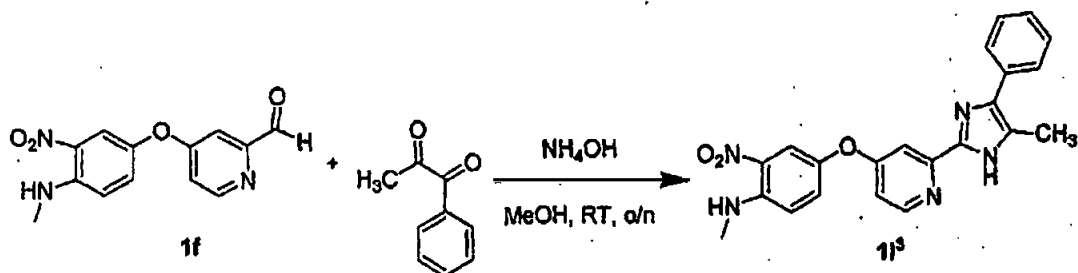
5



10

El intermediario **1i<sup>3</sup>** se sintetizó siguiendo el paso 5 del Ejemplo 1, utilizando la 1-fenil-1,2-propanodiona en lugar del **1h**, como se muestra en seguida:

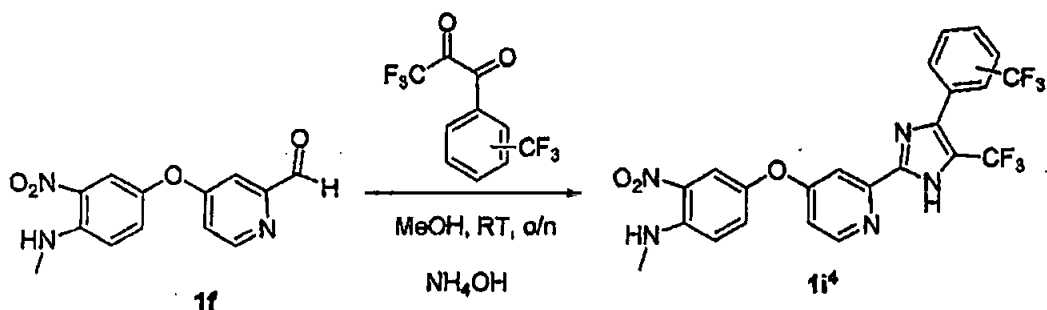
15



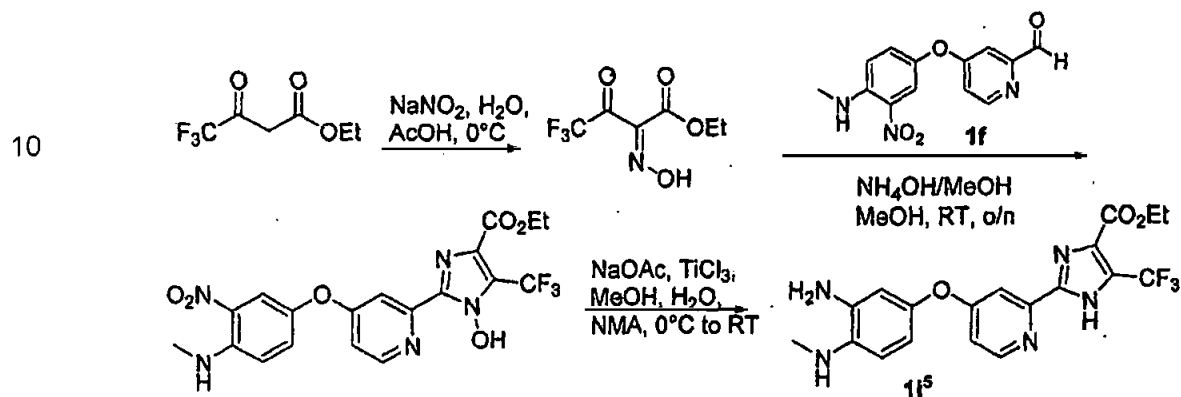
20

El intermediario **1i<sup>4</sup>** se sintetizó siguiendo el paso 5 del Ejemplo 1, utilizando la 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-1,2-propanodiona o la 1-(4-trifluoro-metil-enil)-1,2-propanodiona, como se muestra en seguida:

25



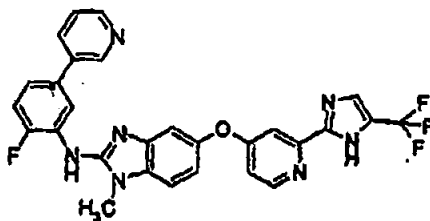
El intermediario **1i**<sup>5</sup> se sintetizó siguiendo el paso 5 del Ejemplo 1, acoplado con los procedimientos de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,374,615, utilizando el (2Z)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroxi-imino)-oxo-butanoato hecho a partir del 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoato de etilo, como se muestra en seguida (AcOH = ácido acético, NaOAc = acetato de sodio, NMA = N-metil-acetamida):



## Ejemplo 2

Preparación de la (2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

20



La (2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se

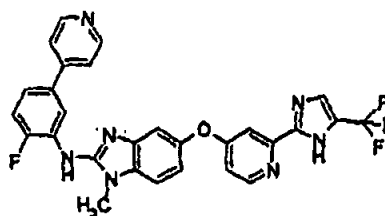
25

sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando la 3-(4-fluoro-3-isotiocianato-fenil)-piridina. LCMS m/z 546.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1.82 minutos.

### Ejemplo 3

5 Preparación de la (2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

10



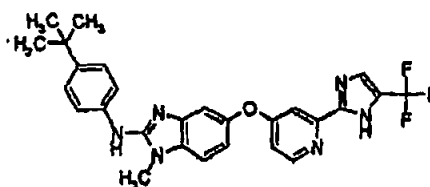
15

La (2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando la 4-(4-fluoro-3-isotiocianato-fenil)-piridina. LCMS m/z 546.5 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 1.83 minutos.

### Ejemplo 4

Preparación de la (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

20



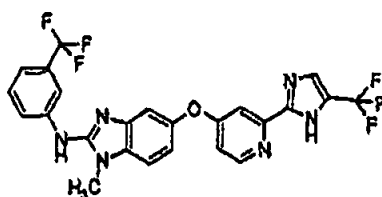
25

La (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como

se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-terbutil-fenilo. LCMS m/z 425.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.56 minutos.

### Ejemplo 5

- 5 Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina



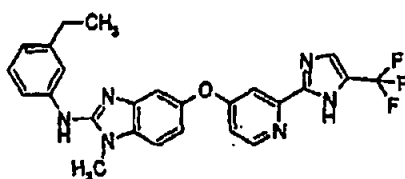
10

La {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 3-(trifluoro-metil)-fenilo. LCMS m/z

15 519.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.36 minutos.

### Ejemplo 6

- Preparación de la (3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina



20

La (3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el fenil-

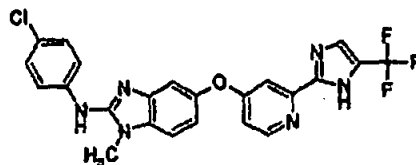
25

isotiocianato de 3-etilo. LCMS m/z 479.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.32 minutos.

### Ejemplo 7

Preparación de la (4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

5

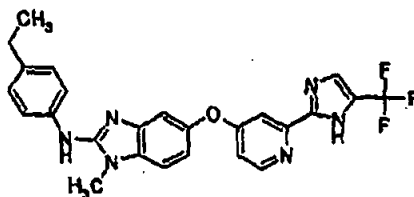


La (4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-cloro-fenilo. LCMS m/z 485.4 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.23 minutos.

### Ejemplo 8

Preparación de la (4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

20



La (4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-etil-fenilo. LCMS m/z 479.5 ( $MH^+$ ),  $R_t$  2.31 minutos.

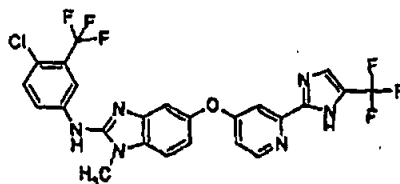
25



### Ejemplo 9

Preparación de la (4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

5

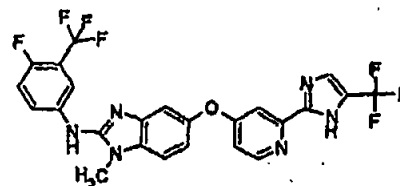


La (4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-cloro-3-(trifluoro-metil)-fenilo. LCMS m/z 553.4 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.51 minutos.

### Ejemplo 10

Preparación de la (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina

20



La (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenilo.

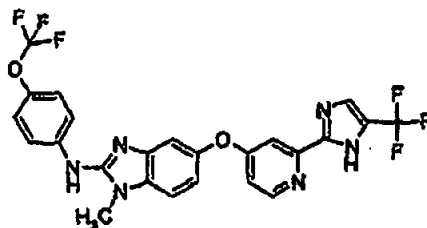
25

LCMS m/z 537.4 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.40 minutos.

### Ejemplo 11

Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-amina

5



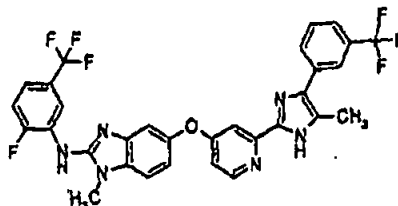
La {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-amina se sintetizó como se describe anteriormente en el paso 7 del Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 4-(trifluoro-metoxi)-fenilo. LCMS m/z 535.4 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.24 minutos.

15

### Ejemplo 12

Preparación de la (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina

20



La (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(3-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina se sintetizó empleando procedimientos

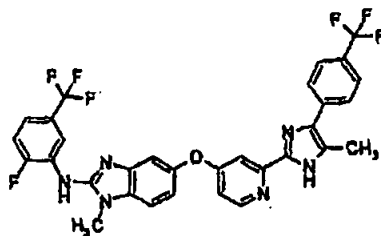
25

similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenilo. LCMS m/z 627.5 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.79 minutos.

### Ejemplo 13

5 Preparación de la (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina

10

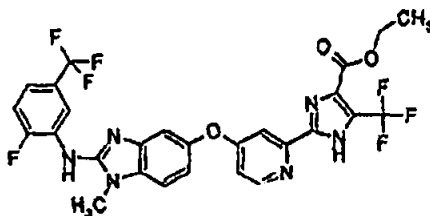


La (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzoimidazol-2-il)-amina se sintetizó empleando procedimientos  
15 similares a los descritos anteriormente en el Ejemplo 1, utilizando el isotiocianato de 2-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenilo. LCMS m/z 627.5 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.79 minutos.

### Ejemplo 14

Preparación del etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

20

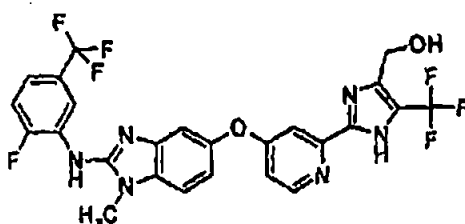


25

5

### Ejemplo 15

10



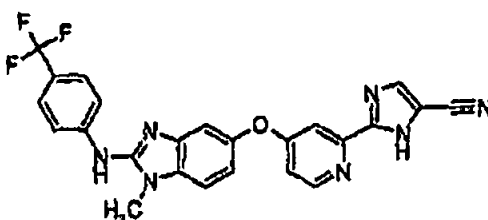
15

25

purificó adicionalmente mediante RP HPLC (HPLC en fase inversa, para dar 1.1 miligramos del compuesto puro (pureza del 98 por ciento). LCMS m/z 567.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> 2.40 minutos.

### Ejemplo 16

5 Preparación del 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo



10 Se preparó una pasta acuosa de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina de acuerdo con el Ejemplo 1 (1.83 gramos, 3.4 milimoles) y NH<sub>4</sub>OH al 28 por ciento (23 mililitros) en MeOH (10 mililitros) en MeOH (10 mililitros), se selló en un tubo, y se calentó a 140°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Luego, la mezcla de reacción cruda se agregó a un embudo de separación, y se dividió con EtOAc (50 mililitros) y agua (50 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, dos veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, luego se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. El producto crudo se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub>, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea para dar el 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo como un

15

20

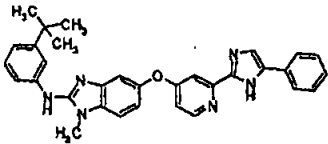
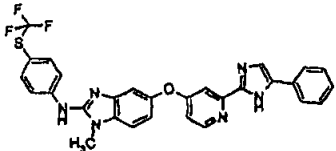
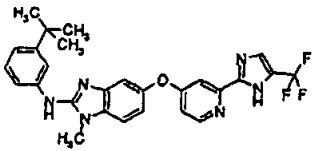
25

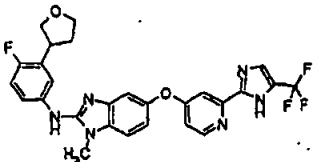
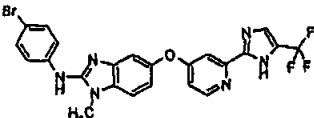
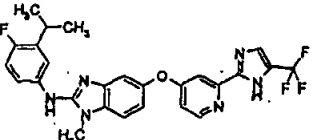
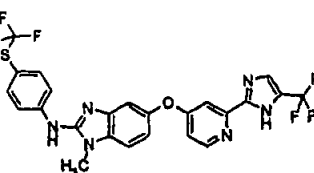
sólido blanco. LCMS m/z 476.1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplos 17 a 59b

Los compuestos mostrados en la siguiente Tabla 1 (Ejemplos 17 a 59b) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 1 a 16. Diferentes materiales de partida utilizados en la síntesis de los compuestos serán evidentes para un experto en este campo (por ejemplo, Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1990, 2293).

Tabla 1

| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                    | MH <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 17  |  | (3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina                 | 515.4           |
| 18  |  | {1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina | 559.3           |
| 19  |  | (3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina       | 507.1           |

| Ej.      | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                      | MH+   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5<br>20  |    | [4-fluoro-3-(tetrahidro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina | 539.3 |
| 10<br>21 |    | (4-bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina                            | 529.1 |
| 15<br>22 |  | (4-fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina               | 511.3 |
| 20<br>23 |  | {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina         | 551.2 |

5

10

15

20

25

| Ej. | Estructura | Nombre                                                                                                                                              | MH+   |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 24  |            | (2-fluoro-5-isopropil-fenil)-<br>{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina       | 511.1 |
| 25  |            | (2-fluoro-5-trifluoro-metil-<br>fenil)-{1-metil-5-[2-(5-<br>trifluoro-metil-1H-imidazol-<br>2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina | 537.0 |
| 26  |            | (5-terbutil-2-fluoro-fenil)-<br>{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina        | 525.1 |
| 27  |            | (2-fluoro-5-trifluoro-metil-<br>fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-<br>1H-imidazol-2-il)-piridin-4-<br>iloxi]-1H-benzoimidazol-2-<br>il}-amina           | 483.1 |
| 28  |            | (2-cloro-4-trifluoro-metil-<br>fenil)-{1-metil-5-[2-(5-<br>trifluoro-metil-1H-imidazol-2-<br>il)-piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina  | 553.0 |



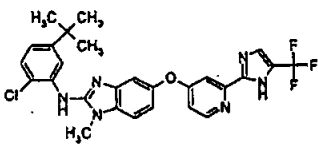
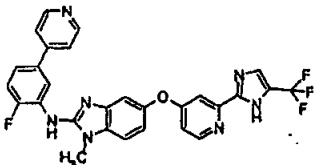
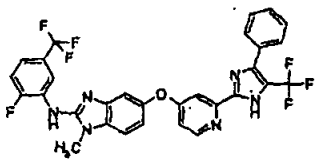
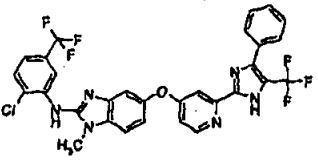
5

10

15

20

25

| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                      | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |                                                                                     | trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina                                                             |       |
| 29  |    | (5-terbutil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina                 | 541.1 |
| 30  |   | (2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina           | 546.5 |
| 31  |  | (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina | 613.1 |
| 32  |  | (2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-                                                              | 629.0 |

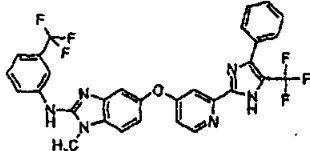
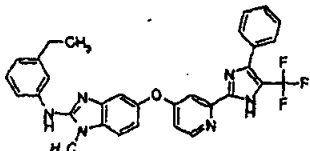
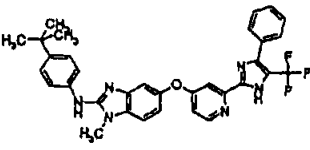
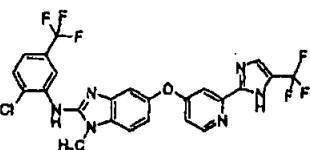
5

10

15

20

25

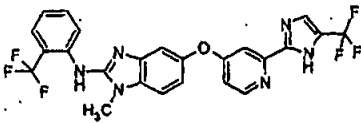
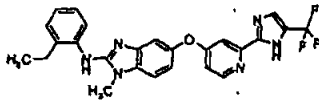
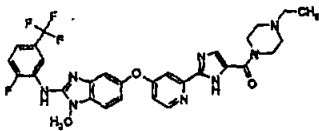
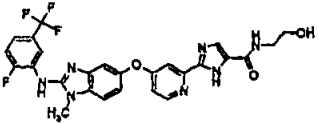
| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                             | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |                                                                                     | imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina                                                                       |       |
| 33  |    | {1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina | 595.1 |
| 34  |  | (3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina            | 555.1 |
| 35  |  | (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina        | 583.2 |
| 36  |  | (2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-                          | 553.1 |

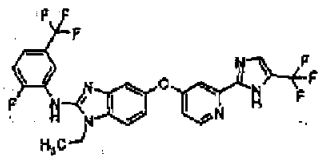
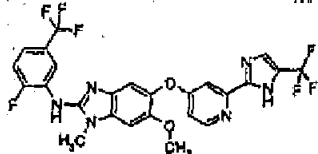
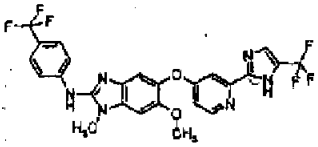
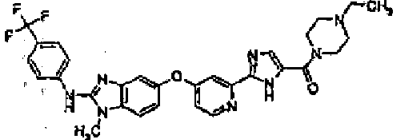
| Ej. | Estructura | Nombre                                                                                                                            | MH+   |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |            | benzoimidazol-2-il)-amina                                                                                                         |       |
| 37  |            | (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina | 559.1 |
| 38  |            | (2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina  | 575.1 |
| 39  |            | (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina                 | 529.3 |
| 40  |            | {1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina          | 541.2 |

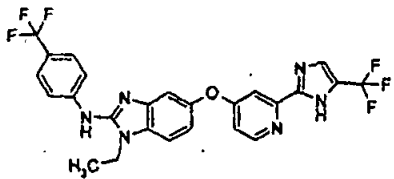
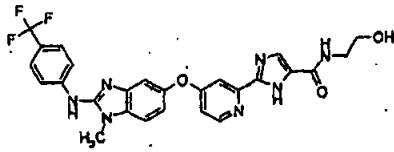
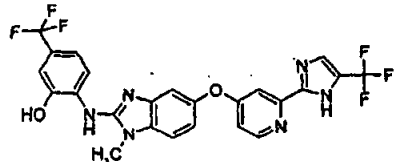
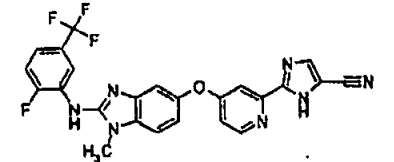
| Ej. | Estructura | Nombre                                                                                                                                                                    | MH+   |
|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 41  |            | (5-terbutil-2-fluoro-fenil)-<br>{1-metil-5-[2-(5-metil-4-<br>fenil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina                                | 547.2 |
| 42  |            | [4-(4-metil-piperazin-1-il)-<br>fenil]-{1-metil-5-[2-(5-<br>trifluoro-metil-1H-imidazol-<br>2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-amina                       | 549.2 |
| 43  |            | Metil-éster del ácido 2-{4-<br>[2-(2-fluoro-5-trifluoro-<br>metil-fenil-amino)-1-metil-<br>1H-benzoimidazol-5-iloxi]-<br>piridin-2-il}-3H-imidazol-4-<br>carboxílico      | 527.1 |
| 44  |            | Etil-éster del ácido 2-{4-[2-<br>(2-cloro-5-trifluoro-metil-<br>fenil-amino)-1-metil-1H-<br>benzoimidazol-5-iloxi]-<br>piridin-2-il}-5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-4- | 625.0 |

| Ej. | Estructura | Nombre                                                                                                                              | MH+   |
|-----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |            | carboxílico                                                                                                                         |       |
| 45  |            | (2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina | 537.1 |
| 46  |            | (2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina                    | 485.1 |
| 47  |            | (2,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina               | 511.1 |
| 48  |            | (3,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina               | 511.2 |

190

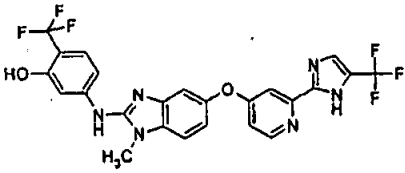
| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                      | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 49  |    | {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(2-trifluoro-metil-fenil)-amina                                  | 519.1 |
| 50  |    | (2-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina                                             | 479.2 |
| 51  |  | (4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona        | 609.2 |
| 52  |  | (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico | 556.1 |

| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                           | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 53  |    | {1-etil-5-[2-(5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-(2-<br>fluoro-5-trifluoro-metil-<br>fenil)-amina           | 551.1 |
| 54  |   | (2-fluoro-5-trifluoro-metil-<br>fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-<br>[2-(5-trifluoro-metil-1H-<br>imidazol-2-il)-piridin-4-<br>iloxi]-1H-benzoimidazol-2-<br>il}-amina | 567.4 |
| 55  |  | {6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-<br>trifluoro-metil-1H-imidazol-<br>2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-(4-<br>trifluoro-metil-fenil)-amina              | 549.4 |
| 56  |  | (4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-<br>[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-<br>fenil-amino)-1H-<br>benzoimidazol-5-iloxi]-<br>piridin-2-il}-3H-imidazol-4-                  | 591.2 |

| Ej. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                                                                                | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |                                                                                     | il)-metanona                                                                                                                                                          |       |
| 57  |    | {1-etil-5-[2-(5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il}-(4-<br>trifluoro-metil-fenil)-amina                             | 533.1 |
| 58  |   | (2-hidroxi-etil)-amida del<br>ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-<br>trifluoro-metil-fenil-amino)-<br>1H-benzoimidazol-5-iloxi]-<br>piridin-2-il}-3H-imidazol-4-<br>carboxílico | 538.1 |
| 59  |  | 2-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-<br>metil-1H-imidazol-2-il)-<br>piridin-4-iloxi]-1H-<br>benzoimidazol-2-il-amino}-<br>5-trifluoro-metil-fenol                            | 535.3 |
| 59a |  | 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-<br>metil-fenil-amino)-1-metil-<br>1H-benzoimidazol-5-iloxi]-<br>piridin-2-il}-3H-imidazol-4-<br>carbonitrilo                           | 494.1 |



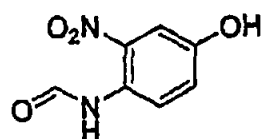
5

| Ej. | Estructura                                                                        | Nombre                                                                                                                   | MH+   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 59b |  | 3-{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-6-trifluorometil-fenol | 535.3 |

### Ejemplo 60

Preparación de la N-(4-hidroxi-2-nitro-fenil)-formamida

10



Se puede preparar la N-(4-hidroxi-2-nitro-fenil)-formamida de acuerdo con el siguiente procedimiento:

15

1. Se establece un matraz de reacción de 5 cuellos, de 3 litros, adaptado con una sonda de temperatura interna, controlador de temperatura, manto de calentamiento, condensador, agitador mecánico, embudo de adición de 1 litro, y una entrada de nitrógeno. Se inunda el reactor con nitrógeno durante 5 minutos.

20

2. Se carga anhídrido acético (245 mililitros) al matraz. Se agita bajo nitrógeno.

3. Se carga ácido fórmico (125 mililitros) en una porción (se observa una exoterma debido a la mezcla y a la reacción entre el ácido acético y el ácido fórmico).

25

4. Se establece el punto final de la temperatura interna (IT)

en 60°C, y se inicia el calentamiento. Después de que la temperatura interna (IT) alcanza 60°C, se agita y se mantiene durante otras 2 horas.

5. Se enfría el contenido con un baño de hielo.

5 6. Cuando la temperatura interna alcanza la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), se inicia la adición de una solución de 4-amino-3-nitro-fenol (160 gramos) en 700 mililitros de THF anhidro (tetrahidrofurano) por medio del embudo de adición de 1 litro en porciones, de tal manera que la temperatura interna no exceda de 40°C. El producto empieza a precipitarse como un sólido amarillo.

7. Cuando se termina la adición, se reemplaza el baño de hielo con un manto de calentamiento. Se establece el punto final de la temperatura interna en 60°C, y se inicia el calentamiento.

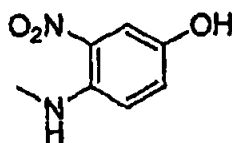
15 8. Se monitorea el progreso de la reacción mediante HPLC. La reacción normalmente toma menos de 1 hora.

9. Cuando el material de partida es el <1 por ciento de área, se agregan 500 mililitros de agua. Se enfría a temperatura ambiente con un baño de hielo.

20 10. Se recolecta el producto mediante filtración al vacío. Se lava la torta del filtro con 200 mililitros, tres veces, de agua. Se seca al aire, y se seca adicionalmente en un horno a 50°C a un vacío de 68.58 centímetros de Hg (27 pulgadas de Hg) con una purga suave de aire o nitrógeno, hasta alcanzar un peso consistente.

### Ejemplo 61

#### Preparación del 4-metil-amino-3-nitro-fenol



5

El 4-metil-amino-3-nitro-fenol se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se establece un matraz de reacción de tres cuellos, de 500 mililitros, adaptado con una sonda de temperatura interna, y una  
10 entrada de nitrógeno. Se inunda el reactor con nitrógeno durante 5 minutos.

2. Se carga la N-(4-hidroxi-2-nitro-fenil)-formamida (5 gramos) y THF anhidro (tetrahidrofurano, 100 mililitros) al reactor. Se agita bajo N<sub>2</sub> para proporcionar una pasta amarilla.

15 3. Se agrega el dietil-eterato de trifluoruro de boro (3.83 mililitros) por medio de una jeringa lentamente.

4. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente.

20 5. Se agrega el borohidruro de sodio (1.04 gramos) en porciones por medio de un embudo de adición.

6. Se agita la reacción durante 1 hora, y se monitorea la reacción mediante HPLC cada hora posteriormente (la reacción típicamente toma 3 horas).

25 7. Cuando la muestra de HPLC muestra que el material de partida es menos del 1.0 por ciento, se agrega lentamente HCl 1M

(40 mililitros) por medio de una jeringa durante un período de 10 minutos.

8. Se agita durante 60 minutos.

9. Se agrega NaOH 1M como sea necesario por medio de una jeringa, para llevar el pH hasta  $7 \pm 0.5$ .

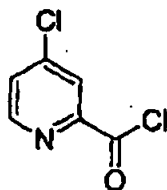
10. Se vierte la mezcla de reacción en un matraz de fondo redondo de 500 mililitros, y se concentra bajo presión reducida (20 milímetros de Hg, a 25°C), hasta que se remueven aproximadamente 100 mililitros de un líquido transparente.

11. Se agrega agua (100 mililitros) al recipiente de reacción. Se enfría a  $0 \pm 2^\circ\text{C}$  con agitación. El producto se precipita como un sólido rojo.

12. Se recolecta el producto mediante filtración al vacío a través de un embudo de fritas gruesas. Se lava la torta del filtro con agua (20 mililitros, dos veces). Se seca al aire, y luego se seca en un horno a 50°C/68.58 centímetros de Hg (27 pulgadas de Hg), hasta que se alcance un peso consistente. Se someten las muestras para el análisis.

### Ejemplo 62

20 Preparación del cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo



25 El cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo se puede preparar de

acuerdo con el siguiente procedimiento:

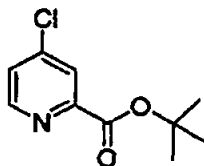
1. Se establece un matraz de reacción de cinco cuellos, de 5 litros, adaptado con una sonda de temperatura interna (IR), un controlador de temperatura, manto de calentamiento, condensador, agitador mecánico, entrada de nitrógeno, salida de gas en la parte superior del condensador que se conecta con una trampa de líquido de 2 cuellos, de 2 litros, que a su vez se conecta con un raspador de 12 litros llenado con aproximadamente 6 litros de una solución de NaOH 8M, y se agita con un agitador magnético. Se inunda el reactor con nitrógeno durante 5 minutos, y luego se desactiva el flujo de nitrógeno.
2. Se carga cloruro de tionilo (1.18 litros) al reactor, seguido por bromuro de potasio (38.4 gramos), mientras que se mantiene una agitación moderada (aproximadamente 200 revoluciones por minuto).
3. Se carga ácido picolínico (397 gramos) al reactor.
4. Se establece el punto final de la temperatura interna a 80°C, y se inicia el calentamiento.
5. Se toman muestras, y se monitorea el progreso de la reacción mediante HPLC. La reacción normalmente toma alrededor de 14 horas para llegar a terminarse. El calentamiento prolongado dará como resultado más dicloración.
6. Cuando se considera que la reacción está completa (está presente menos del 1 por ciento de ácido picolínico en la mezcla de reacción), se detiene el calentamiento. Se remueve el manto de calentamiento.

7. Cuando la temperatura interna está debajo de 30°C, se transfiere el líquido a un matraz de reacción de 3 litros. Se enjuaga el reactor de 5 litros con 700 mililitros de tolueno. Se transfieren los enjuagues al matraz de 3 litros. Se remueve el exceso de  $\text{SOCl}_2$  y de tolueno bajo presión reducida. Se repite el proceso con 700 mililitros, dos veces, de tolueno. Se remueve todo el solvente, proporcionando un sólido color amarillo-naranja. Se agrega tolueno (400 mililitros) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lleva adelante hasta el siguiente paso.

10

**Ejemplo 63**

Preparación del terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico



15

El terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipa un matraz de fondo redondo de 12 litros (de cuatro cuellos) con un agitador mecánico y un termómetro.
2. Se carga el reactor con tolueno (1 litro), piridina (977.7 gramos), y dicarbonato de diterbutilo  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (855.5 gramos).
3. Se enfría el reactor, de tal manera que la temperatura interna sea de °C.
4. Se agrega el cloruro de 4-cloro-piridin-2-carboxílico (686 gramos) al reactor, a una velocidad tal como para mantener la temperatura interna de la reacción debajo de 5°C.

25

5. La reacción se deja llegar lentamente hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C), y se agita durante 16 horas.

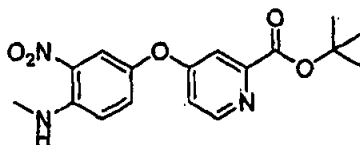
6. Cuando se considera que la reacción está completa utilizando HPLC (material de partida <0.5 por ciento de área), la reacción se lava con agua (4 litros, dos veces), y luego con una solución de HCl 1M (2 litros, dos veces).

7. La mezcla de reacción se considera bajo presión reducida para remover el tolueno y la piridina residual.

8. Se agrega tolueno (500 mililitros), y luego la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener el producto deseado.

#### Ejemplo 64

Preparación del terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico



El terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipa un matraz de fondo redondo de 3 litros con un agitador mecánico, termómetro, y entrada de nitrógeno.
2. Se carga el reactor con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 gramos).
3. Se lleva el recipiente de reacción bajo una atmósfera

200

inerte.

4. Se carga el reactor con 4-metil-amino-3-nitro-fenol (100 gramos), terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (127 gramos), y sulfóxido de dimetilo seco (1 litro).

5 5. Se agita la reacción vigorosamente, y se calienta a 100°C.

6. Cuando se considera que la reacción está completa utilizando HPLC (<0.5 por ciento de área del terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico), se vierte la mezcla de reacción caliente en 3 litros de agua fría en agitación (por volumen).

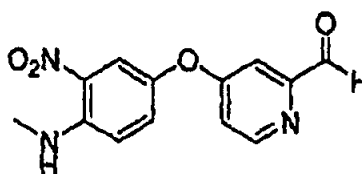
10 7. Se aísla el compuesto deseado mediante filtración, como un sólido color naranja hasta naranja-café.

8. Se enjuaga el sólido aislado con agua (200 mililitros, dos veces), seguida por heptano (200 mililitros, dos veces).

15 9. Se seca el material en un horno al vacío a aproximadamente 45-50°C, hasta alcanzar un peso constante.

### Ejemplo 65

Preparación del (4-(4-metil-amino)-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído



20

El (4-(4-metil-amino)-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

25 1. Se equipa un matraz de fondo redondo de 1,000 mililitros



con una entrada de nitrógeno, agitador mecánico, y termómetro.

2. Se carga el reactor con el *terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico* (10 gramos) por medio de un embudo de polvo.

5 3. Se agrega el 2-metil-THF (100 mililitros) por medio de un embudo de polvo.

4. Se enfría el reactor hasta una temperatura interna de -25°C.

10 5. Se agrega el DIBAL (hidruro de di-isobutil-aluminio, 1.5M en tolueno; 72 mililitros) por medio de un embudo de adición, a una velocidad tal que se mantenga la temperatura interna debajo de -15°C.

6. Se analiza la reacción por medio de HPLC ó GC (cromatografía de gases), verificando la desaparición del éster.

15 7. Se agita la reacción a -20°C, monitoreando cada hora.

8. Si la reacción fracasa para progresar después de 2 horas, se agregan otros 0.5 equivalentes de DIBAL (hidruro de di-isobutil-aluminio), y se monitorea la reacción. Se mantiene repitiendo este paso hasta que se haya consumido todo el éster.

20 9. Una vez que se completa la reacción, se apaga lentamente con MeOH (10 mililitros).

10. Se agrega el tartrato de potasio y sodio (40 gramos) a 200 mililitros de agua, y se agita para disolverse.

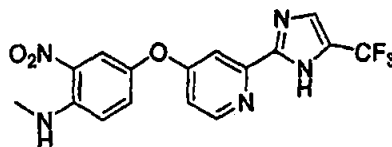
25 11. Se agrega la solución acuosa a la mezcla de reacción, y se deja calentar a temperatura ambiente.

12. Se agrega el 2-metil-THF (100 mililitros) al recipiente de reacción.
13. Se calienta la reacción a 50°C durante 1 hora con agitación.
- 5      14. Se permite que se separen las fases.
15. Se remueve la capa acuosa inferior.
16. Se filtra la capa orgánica a través de un tapón de Celite.
17. Se enjuaga el Celite con 2-metil-THF (50 mililitros, dos veces).
- 10      18. Se agrega la mezcla de reacción a un matraz de fondo redondo de 500 mililitros.
19. Se concentra la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50 mililitros mediante destilación.
20. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C con agitación.
- 15      21. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C.
22. Se filtra la mezcla de reacción a través de un filtro de frita gruesa.
23. Se permite que los sólidos se sequen sobre el filtro durante 30 minutos a 1 hora.
- 20      24. Se analizan los sólidos mediante cromatografía de gases y RMN, para determinar el porcentaje de alcohol, formando la pasta en metanol a 30°C durante 1 hora (5 mililitros de metanol por gramo del compuesto) si es necesario para remover la impureza de alcohol.

### Ejemplo 66

- 25      Preparación de la 4-(2-(5-trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-

iloxi)-N-metil-2-nitro-bencen-amina



5            La    4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitro-bencenamina se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1.        Se equipa un matraz de fondo redondo de 2 litros (de tres cuellos) con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna,  
10        controlador de temperatura, y condensador.

2.        Se carga el reactor con agua (590 mililitros) por medio de un embudo de polvo.

3.        Se empieza la agitación de la mezcla, y se carga el reactor con acetato de sodio (240 gramos).

15        4.        Se enjuaga el matraz utilizado para la carga de acetato de sodio con agua (30 mililitros).

5.        Se calienta la reacción a 50°C.

20        6.        Se agrega la 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (395 gramos) en porciones a 50°C, manteniendo la temperatura interna de la reacción debajo de 100°C.

7.        Se calienta la reacción hasta una temperatura interna de 100°C.

8.        Después de agitar la reacción durante 1 hora a 100°C, se remueve una muestra para el análisis.

25        9.        Se mantiene agitando la reacción a 100°C, hasta que el

material de partida es <1.5 por ciento.

10. Una vez que se completa la reacción, se enfría la mezcla de reacción a <65°C.

11. Mientras se está enfriando la reacción, se equipa un  
5 matraz de fondo redondo de 5 litros (de cuatro cuellos, encamisado)  
con una sonda de temperatura interna, controlador de temperatura,  
condensador de reflujo, y agitador mecánico.

12. Se carga el reactor de 5 litros con acetato de etilo (500  
mililitros) por medio de un embudo de polvo, y se empieza la  
10 agitación.

13. Se carga el reactor de 5 litros con el 4-(4-metil-amino)-3-  
nitro-fenoxi)-piridin-2-carbaldehído (200 gramos) por medio del  
embudo de polvo.

14. Se enjuaga el embudo de polvo con acetato de etilo (200  
15 mililitros) en el reactor de 5 litros.

15. Se cambia el reactor de 5 litros con etanol al 95 por  
ciento (1.3 litros).

16. Se transfiere la mezcla de reacción de piruvaldehído  
desde el reactor de 2 litros hasta el reactor de 5 litros. La  
20 temperatura de la mezcla en este punto es de aproximadamente  
35°C.

17. Se agrega lentamente  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (1.3 litros) en  
porciones, monitoreando la temperatura. La reacción es exotérmica,  
de modo que los primeros 500 mililitros se deben agregar en  
25 porciones, manteniendo la temperatura interna debajo de 50°C. El

tiempo de adición total es de aproximadamente 25 minutos. Las temperaturas elevadas hacen que el producto final se haga más rojo.

18. Se calienta el reactor de 5 litros a 50°C.

19. Se agita la mezcla de reacción a 50°C. La solución en este punto normalmente es de un color rojizo-naranja.

20. Se monitorea la reacción cada hora hasta que se completa la reacción.

21. Una vez que se considera completa la reacción, se enfría la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas.

22. Se aísla el producto mediante filtración a través de un filtro de vidrio de fritas gruesa.

23. Se enjuaga el reactor con etanol frío (150 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

24. Se carga el reactor de 5 litros con agua (2 litros).

25. Se agita y se enfría el reactor a 10°C.

26. Se transfiere la torta húmeda desde el filtro hasta el reactor de 5 litros.

27. Se agita a 10°C durante 60 minutos.

28. Se filtra el producto a través de un filtro de vidrio de fritas gruesa.

29. Se enjuaga el reactor con agua (250 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

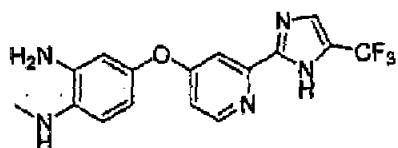
30. Se seca la torta húmeda sobre el filtro durante 1 hora.

31. Se transfiere el producto a un matraz de fondo redondo de 2 litros (de un solo cuello); y se seca por volteo utilizando un

evaporador giratorio con una temperatura del baño de 45°C, hasta que se registre un peso constante.

### Ejemplo 67

Preparación de la 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N1-metil-bencen-1,2-diamina



La 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N1-metil-bencen-1,2-diamina se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipa un matraz de fondo redondo de 2 litros (de cuatro cuellos) con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna, controlador de temperatura, purga de nitrógeno, y condensador de reflujo.

2. Se carga el reactor con EtOH (125 mililitros) por medio de un embudo de polvo. Se inicia la agitación rápidamente.

3. Se carga el reactor con la 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitro-bencenamina (50 gramos) por medio de un embudo de polvo.

4. Se calienta la reacción a 50°C.

5. Mientras se está calentando la reacción, se carga un matraz Erlenmeyer de 250 mililitros con agua (75 mililitros) por medio de un embudo de polvo. Se inicia la agitación rápidamente.

6. Se carga el matraz Erlenmeyer de 250 mililitros con 3.0

embudo de polvo justo antes de la adición al matraz de reacción.

16. Se agitan rápidamente los sólidos hasta que estén disueltos en su mayor parte.

17. Se transfiere rápidamente la mezcla de ditionita de sodio desde el matraz Erlenmeyer de 250 mililitros hasta la mezcla de reacción por medio del embudo de polvo.

18. Se agita la reacción a 50°C durante 30 minutos.

19. Se carga un matraz Erlenmeyer de 250 mililitros con agua (150 mililitros) por medio del embudo de polvo.

20. Se carga el matraz Erlenmeyer de 250 mililitros con 2.0 equivalentes de ditionita de sodio (45.90 gramos) mediante el embudo de polvo justo antes de la adición al matraz de reacción.

21. Se agitan rápidamente los sólidos hasta que estén disueltos en su mayor parte.

22. Se transfiere rápidamente la mezcla de ditionita de sodio desde el matraz Erlenmeyer de 250 mililitros hasta la mezcla de reacción por medio del embudo de polvo.

23. Se agita la reacción a 50°C durante 60 minutos.

24. Se toma una muestra para verificar que la reacción está completa.

25. Si la reacción está <98 por ciento completa, se va al paso 36. Si no, entonces se continúa al paso 26.

26. Se carga el matraz de reacción de 2 litros con 1.0 equivalentes de ditionita de sodio (22.95 gramos) por medio del embudo de polvo.

27. Se agita rápidamente la mezcla de reacción a 50°C durante 60 minutos.

28. Se toma una muestra para verificar que la reacción está completa.

5        29. Si la reacción está <98 por ciento completa, se va al paso 36. Si no, entonces se continúa al paso 30.

30. Se carga el matraz de reacción de 2 litros con 1.0 equivalentes de carbonato de sodio (13.97 gramos) por medio de un embudo de polvo.

10       31. Se agita rápidamente la mezcla de reacción a 50°C durante 15 minutos.

32. Se carga el matraz de reacción de 2 litros con 1.0 equivalentes de ditionita de sodio (22.95 gramos) por medio del embudo de polvo.

15       33. Se agita rápidamente la mezcla de reacción a 50°C durante 60 minutos.

34. Se toma una muestra para verificar que la reacción está completa.

20       35. Cuando la reacción está <98 por ciento completa, se va al paso 36.

36. Una vez que se considera que la reacción está completa, se carga el matraz de reacción de 2 litros con agua (125 mililitros) por medio del embudo de polvo.

25       37. Se enfria la mezcla de reacción a 10°C, y se agita durante 1 hora.



210

38. Se aísla el producto mediante filtración a través de un filtro de vidrio de fritas gruesas.

39. Se enjuaga el reactor con agua (50 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

5        40. Se seca la torta húmeda sobre el filtro, hasta que ya no gotee.

41. Se carga el matraz de reacción de 2 litros con agua (500 mililitros) por medio de un embudo de polvo.

42. Se transfiere la torta de regreso al matraz de reacción por  
10        medio de un embudo de polvo.

43. Se agita el material a temperatura ambiente durante 60 minutos.

44. Se aísla el producto mediante filtración a través de un filtro de vidrio de fritas gruesas.

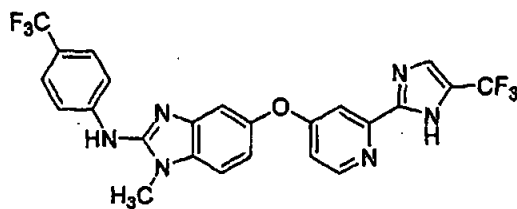
15        45. Se enjuaga el reactor con agua (25 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

46. Se seca la torta húmeda sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora.

47. Se transfiere el producto a un matraz de fondo redondo de  
20        2 litros (de un solo cuello), y se seca por volteo lentamente utilizando un evaporador giratorio, con una temperatura del baño de 50°C, hasta que se registre un peso constante.

### Ejemplo 68

Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-  
25        piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina



5

La {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se equipa un matraz de fondo redondo de 4 cuellos, de 2  
10 litros, con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna, controlador de temperatura, purga de nitrógeno, y condensador.

2. Se carga el reactor con la 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N1-metil-bencen-1,2-diamina (200  
gramos) por medio del embudo de polvo.

15 3. Se carga el reactor con acetonitrilo (1 litro) por medio de un embudo de polvo.

4. Se inicia la agitación de la mezcla a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno.

5. Después de  $20 \pm 5$  minutos, se carga el reactor con  
20 isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo (104 gramos) mediante el embudo de polvo.

6. Se toma una muestra 30 minutos después de la adición del isotiocianato para verificar que la reacción está completa.

7. Una vez que se completa la reacción, se filtra la mezcla a  
25 través de un filtro de vidrio de frita gruesa.

8. Se enjuaga el reactor con acetonitrilo (200 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

9. Se lavan los sólidos removidos con acetonitrilo (200 mililitros).

5 10. Se transfiere el filtrado a un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, de 3 litros, con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna, controlador de temperatura, y condensador.

11. Se carga el reactor con N,N-di-isopropil-etil-amina por medio del embudo de polvo.

10 12. Se carga el reactor con cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolinio por medio del embudo de polvo en cuatro porciones equivalentes cada 10 minutos (tiempo de adición total de 30 minutos). Después de la adición final, se deja que la mezcla de reacción se agite durante 10 minutos adicionales.

15 13. Se calienta la reacción a  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ .

14. Se toma una muestra 30 minutos después del calentamiento de la mezcla para verificar que la reacción está completa.

20 15. Una vez que se completa la reacción, se transfiere la mezcla de reacción a través de un filtro de cápsula en línea de 0.2 micras hasta un matraz de fondo redondo de 3 litros equipado como en el paso 10.

16. Se agrega el agua por medio del embudo de polvo.

17. Se calienta la reacción a  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ .

25 18. Después de calentar durante 2 horas, se permite que la

mezcla de reacción se enfríe a 20-25°C, y se agita durante 1 hora adicional.

19. Se aísla el producto mediante filtración a través de un filtro de vidrio de frita media.

5        20. Se enjuaga el reactor con 2:1 de acetonitrilo/agua (300 mililitros). Se transfiere el enjuague al filtro.

21. Se lava la torta del filtro con 2:1 de acetonitrilo/agua (300 mililitros).

10       22. Se seca la torta húmeda sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora.

23. Se transfiere el producto a un plato de secado, y se seca el material en un horno al vacío a  $70^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  con una pequeña purga de nitrógeno, hasta que la cantidad de acetonitrilo residual sea menor de 410 partes por millón.

15       24. Para la recristalización, el producto se calienta a reflujo en 15 volúmenes (peso a volumen) de EtOH en un reactor equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna, controlador de temperatura, purga de nitrógeno, y condensador.

20       25. La mezcla se pone a reflujo durante 30 minutos, cuando una cabeza de destilación sustituye al condensador.

26. El EtOH se destila hasta que quedan cuatro volúmenes. Se detiene el calentamiento, y se agrega un volumen de agua.

27. La mezcla se deja enfriar a 0-5°C.

25       28. Se aísla el producto mediante filtración a través de un filtro de vidrio de frita media.

29. Se enjuaga el reactor con 4:1 de EtOH/agua (1 volumen).  
Se transfiere el enjuague al filtro.

30. Se lava la torta del filtro con agua (1 volumen).

31. Se seca la torta húmeda sobre el filtro durante  
5 aproximadamente 1 hora.

32. Se transfiere el producto a un plato de secado, y se seca el material en un horno al vacío a  $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  con una pequeña purga de nitrógeno, hasta que se obtenga un peso constante.

### Ejemplo 69

10 Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina

Se agregó isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo (200 miligramos, 1 milimol) a una mezcla de la 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N1-metil-bencen-1,2-diamina (350  
15 miligramos, 1 milimol) en 3 mililitros de acetonitrilo. La reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y se monitoreó mediante HPLC. Se agregó trietil-amina (0.3 mililitros, 2.2 milimoles), seguida por yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (270 miligramos, 1.05 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas.  
20 El calentamiento se detuvo, y se agregaron 1.5 mililitros de agua. Después de agitar la mezcla durante 2 horas, el sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con 2:1 de acetonitrilo/agua (1 mililitro, tres veces), para proporcionar 317 miligramos (61 por ciento) del compuesto del título.

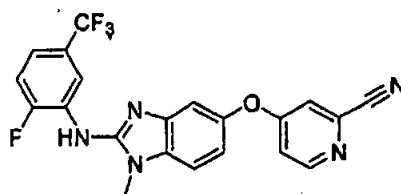
### Ejemplo 70

Preparación de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina

Se agregó isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo (200 miligramos, 1 milimol) a una mezcla de 4-(2-(5-trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N1-metil-bencen-1,2-diamina (350 miligramos, 1 milimol) en 3 mililitros de acetonitrilo. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, el análisis de HPLC mostró una conversión completa. Una mezcla de tiourea (553 miligramos, 1 milimol) en  $\text{POCl}_3$  (3 mililitros) se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla se calentó a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ . Después de calentar durante 2 horas y de monitorear mediante HPLC, se proporcionó el compuesto del título.

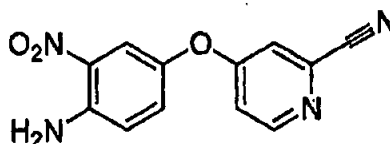
### Ejemplo 71

Preparación del 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo



20

**Paso 1.** Síntesis del 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo.



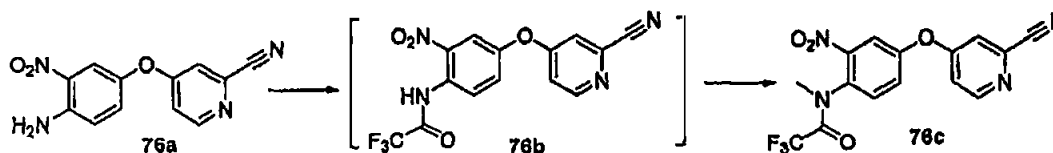
25

El carbonato de potasio (9 gramos) se secó al vacío con calentamiento, y se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregaron 4-amino-3-nitro-fenol (3.4 gramos), 4-cloro-2-ciano-piridina (3.0 gramos), y sulfóxido de dimetilo (30 mililitros, anhidro).

5 El sistema se agitó bajo nitrógeno a medida que se calentaba a 103°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Entonces la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo/H<sub>2</sub>O (500 mililitros), el precipitado se recolectó, se lavó (H<sub>2</sub>O), se disolvió (EtOAc), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se separó hasta obtener un  
10 sólido. Éste se suspendió (Et<sub>2</sub>O), se recolectó, se secó al aire (4.13 gramos, 73.5 por ciento), y se recolectó una segunda cosecha (0.55 gramos, 10 por ciento). m/z = 257 (M+1).

**Paso 2.** Síntesis de la N-[4-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-2-nitro-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida.

15



20

El carbonato de potasio (1.6 gramos) se secó al vacío con calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente, y se suspendió en dicloro-metano (30 mililitros) con 4-(4-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (2.0 gramos) bajo nitrógeno. Éste se enfrió a 0°C, y se agregó anhídrido trifluoro-acético puro (2.2 mililitros). Después de 10  
25 minutos a 0°C, la mezcla se diluyó con dicloro-metano, se lavó (H<sub>2</sub>O,

NaCl acuoso), se secó ( $K_2CO_3$ ), se filtró, y se separó hasta obtener una espuma amarilla.  $m/z = 353$  ( $M+1$ ). Este producto se utilizó sin purificación. Se agregó yodo-metano (0.53 mililitros) a una suspensión de carbonato de potasio (1.858 gramos) en dimetil-  
5 formamida (DMF, 30 mililitros conteniendo al compuesto **76b** (7.8 milimoles) bajo nitrógeno. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió sobre  $H_2O$  (300 mililitros), se extrajo ( $Et_2O$ , 150 mililitros, 3 veces), los extractos combinados se lavaron ( $H_2O$ , NaCl acuoso), se secaron (carbonato de potasio),  
10 se filtraron, y se separaron para proporcionar un aceite color naranja (7.4922 gramos).  $m/z = 367$  ( $M+1$ ).

**Paso 3.** Síntesis del 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo.

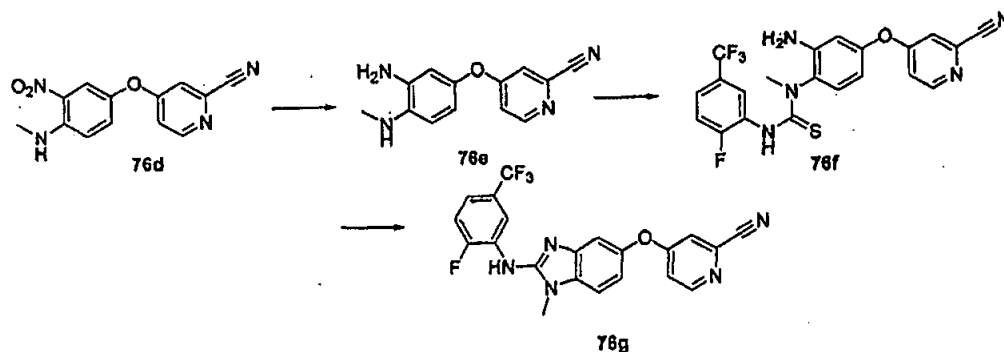


Se agregó por goteo NaOH (1 mililitro, 1N acuoso) a una solución de N-[4-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-2-nitro-fenil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (**76c**, 440 miligramos) en etanol (6 mililitros) a  
20 temperatura ambiente. Después de 40 minutos, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mililitros), y se enfrió a  $0^{\circ}C$ . Los cristales color naranja brillante se recolectaron, se lavaron ( $H_2O$ ), y se secaron al aire (311.1 miligramos, 94 por ciento).  $m/z = 271$  ( $M+1$ ).

**Paso 4.** Síntesis del 4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.  
25



218



5

10

15

20

25

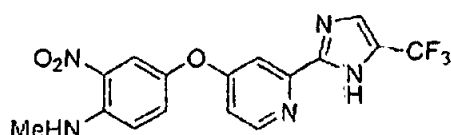
Se suspendió paladio sobre carbón (46 miligramos, 10 por ciento en peso/peso) en MeOH (2 mililitros) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agregó, bajo nitrógeno, a una suspensión de 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (311 miligramos) en MeOH (3 mililitros) a temperatura ambiente. La atmósfera se intercambió con hidrógeno, y el sistema se agitó vigorosamente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Entonces la atmósfera se intercambió por nitrógeno, la mezcla se filtró (Celite), y el filtrado se utilizó sin mayor purificación en la siguiente reacción.  $m/z = 242$  ( $M+1$ ). Se agregó isotiocianato de 2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenilo (250 miligramos) a una solución del compuesto **76e** en MeOH (10 mililitros). La solución se agitó a reflujo durante 2 horas. Entonces, a la reacción se le agregó  $\text{FeCl}_3$  anhidro (1.3 equivalentes, 244 miligramos), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se agregó a un embudo de separación que contenía EtOAc y agua. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , agua, y salmuera; luego se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y

se concentraron. Este material se pasó por cromatografía (gradiente del 0 al 5 por ciento de MeOH en dicloro-metano sobre gel de sílice), para aislar el compuesto deseado en un rendimiento del 28 por ciento a partir del compuesto **76g**.  $m/z = 428$  ( $M+1$ ).

5

### Ejemplo 72

Preparación de la 4-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-metil-2-nitro-bencenamina



10

Se agregó NaOMe (1.5 mililitros, 6.3 milimoles, 25 por ciento en peso en MeOH) a una mezcla de 4-(4-(metil-amino)-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (1.72 gramos, 6.3 milimoles) en i-PrOH (10 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C (temperatura interna). Después de calentar durante 1 hora, el análisis de HPLC indicó la conversión completa del material de partida. Se agregó NH<sub>4</sub>OAc (1.46 gramos, 18.9 milimoles), y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 1 hora a 70°C, la mezcla se calentó a 85°C. De una manera simultánea, se agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona (0.8 mililitros, 7.56 milimoles) en 4 porciones de 0.2 mililitros cada 30 minutos. La mezcla se calentó a 85°C durante 20 horas. Luego la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó agua (10 mililitros). Después de agitar durante varias horas, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. Después de 1 hora en el baño de hielo/agua, el sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con

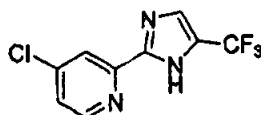
25

22

1:1 de 1-PrOH/agua (7 mililitros, dos veces). El sólido se secó en un horno al vacío a 50°C durante aproximadamente 16 horas, para proporcionar 0.982 gramos (41 por ciento) del compuesto del título.

### Ejemplo 73

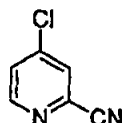
- 5 Preparación de la (4-cloro-2-(5-trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-  
piridina



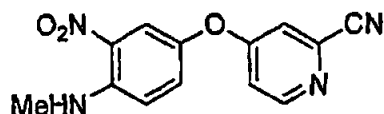
- Se agregó NaOMe (0.46 mililitros, 2 milimoles, 25 por ciento en  
10 peso en MeOH) a una mezcla de 4-cloro-2-ciano-piridina (277  
miligramos, 2 milimoles) en 1-PrOH (3 mililitros). La mezcla se  
calentó a 50°C (temperatura del bloque de reacción). Después de  
calentar durante 1 hora, el análisis de HPLC indicó la conversión  
completa del material de partida. La mezcla se calentó a 70°C, y se  
15 agregó NH<sub>4</sub>OAc (462 miligramos, 6 milimoles). Después de 1 hora a  
70°C, la mezcla se calentó a 85°C. De una manera simultánea, se  
agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona (0.25 mililitros, 2.4 milimoles)  
en 4 porciones de 0.063 mililitros cada 30 minutos. La mezcla se  
calentó a 85°C durante aproximadamente 20 horas. El producto  
20 crudo fue el 72.4 por ciento (LCAP) mediante análisis de HPLC, y se  
confirmó mediante análisis de LC-MS.

### Ejemplo 74

4-cloro-2-ciano-piridina



La 4-cloro-2-piridin-carboxamida (93.9 gramos, 0.6 moles) y trietil-amina (125 mililitros, 0.9 moles) en EtOAc (500 mililitros) se enfriaron a 0.2°C por medio de una unidad heladora externa. Se  
5 agregó TFAA (92 mililitros, 0.66 moles) mediante el embudo de adición durante 40 minutos. La temperatura interna se elevó a 10°C durante la adición. La temperatura al terminarse la adición fue de 0.0°C. Después de la adición, se desactivó la heladora. Después de 30 minutos adicionales, el análisis de HPLC mostró el 4.3 por ciento  
10 (LCAP) del material de partida. Se agregaron 8.3 mililitros adicionales (0.06 moles) de TFAA. Después de agitar la mezcla de reacción durante 20 minutos adicionales, el análisis de HPLC indicó una conversión completa. Se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 por ciento (peso/volumen, 500 mililitros). La temperatura interna se elevó desde  
15 13.7°C hasta 22.0°C. La mezcla se transfirió a un embudo de separación después de agitar durante 20 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10 por ciento (peso/volumen, 300 mililitros), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
20 se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se secó en un horno al vacío a 50°C durante 16 horas para proporcionar 72.85 gramos (87 por ciento) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.6 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.8, 145.3, 134.9, 128.7, 127.4, 116.1; HPLC >99%  
25 (LCAP).

**Ejemplo 75****4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo**

5

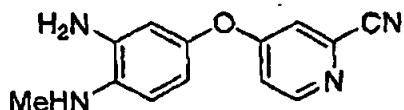
Una mezcla de la 4-cloro-2-ciano-piridina (6.9 gramos, 0.05 moles), 4-metil-amino-3-nitro-fenol (8.4 gramos, 0.05 moles), y  $K_2CO_3$  (10.4 gramos, 0.075 moles) en sulfóxido de dimetilo (80 mililitros) se calentó a 60°C. Después de 11.5 horas, el análisis de HPLC indicó la conversión completa de ambos materiales de partida. Después de enfriar a 20°C, se agregó agua (240 mililitros) a la mezcla de reacción. La temperatura se elevó a 40°C antes de disminuirla hasta la temperatura ambiente. El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua (40 mililitros, dos veces). Luego el sólido se formó en una pasta en heptano (40 mililitros). El sólido se recolectó y se lavó con heptano (40 mililitros). El producto crudo se secó en un horno al vacío a 50°C durante 16 horas para proporcionar 10.33 gramos (76 por ciento) del compuesto del título:  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.5 (m, 1 H), 8.2 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 3.0 (s, 3 H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.1, 152.9, 144.4, 140.6, 134.1, 130.4, 130.1, 117.9, 117.1, 117.0, 116.5, 114.9, 29.8; APCI MS  $[M + H]^+ = 271$  ; HPLC >99% (LCAP).

20

**Ejemplo 76**

25

**4-(4-metil-amino-3-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo**



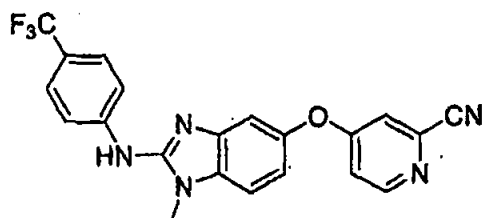
El 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (5.0  
5 gramos, 0.019 moles) en EtOH (15 mililitros) se calentó a 40°C. Se  
agregó  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.7 gramos, 0.044 moles), seguido por  $\text{H}_2\text{O}$  (8.4  
mililitros). Se agregó  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3.3 gramos, 0.019 moles) seguido por  
 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mililitros). La temperatura se elevó desde 41.7°C hasta  
49.5°C. Después de enfriar a 41.7°C, se agregó  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3.3  
10 gramos, 0.019 moles), seguido por  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mililitros). La  
temperatura se elevó a 44.5°C. Después de enfriar a 36.7°C, se  
agregó  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (6.6 gramos, 0.038 moles), seguido por  $\text{H}_2\text{O}$  (20  
mililitros). La temperatura se elevó a 44°C. El análisis de HPLC  
mostró el 4.1 por ciento (LCAP) del material de partida. Se agregó  
15  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  adicional (3.3 gramos, 0.019 moles). Después de agitar  
durante 15 minutos adicionales, se removió el calor, y se agregó  $\text{H}_2\text{O}$   
(12.5 mililitros). A 25°C, se agregó  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  adicional (1.3 gramos,  
0.012 moles), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. A  
menos de 5°C, la mezcla se dejó añejar durante 30 minutos  
20 (temperatura final de 1.5°C). El sólido se recolectó mediante  
filtración, y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mililitros, seguidos por 5 mililitros).  
El sólido se secó sobre el filtro durante 30 minutos, y luego se  
transfirió al matraz de reacción, y se agregó  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mililitros). La  
mezcla se agitó durante 45 minutos. Entonces el sólido se recolectó  
25 mediante filtración, y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mililitros, dos veces). El

224

producto crudo se secó en un horno al vacío a 50°C durante 16 horas para proporcionar 3.50 gramos (76 por ciento) del compuesto del título: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.5 (m, 1 H), 7.5 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 6.3 (m, 2 H), 4.8 (s, 2 H), 4.7 (s, 1 H), 2.7 (s, 3 H); APCI MS [M + H]<sup>+</sup> = 241; HPLC >99% (LCAP).

### Ejemplo 77

4-[1-metil-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo



10

Se agregó isotiocianato de 4-(trifluoro-metil)-fenilo (9.65 gramos, 0.0475 moles) a una solución de 4-(4-metil-amino-3-amino-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (12.0 gramos, 0.05 moles) en MeCN (60 mililitros). El análisis de HPLC indicó la conversión completa de la amina después de 40 minutos. La mezcla se filtró, y los sólidos removidos se lavaron con MeCN (12 mililitros, dos veces). Se agregó DIPEA (17.5 gramos, 0.1 moles) al filtrado. Se agregó cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolinio (DMC) en cuatro porciones de 2.11 gramos (8.44 gramos, 0.05 moles) cada 10 minutos. Después de la adición final, la mezcla se dejó agitando durante 10 minutos adicionales, cuando el análisis de HPLC indicó la conversión completa. Entonces la mezcla se calentó a 50°C (temperatura interna). Después de 45 minutos a 50°C, el análisis de HPLC indicó

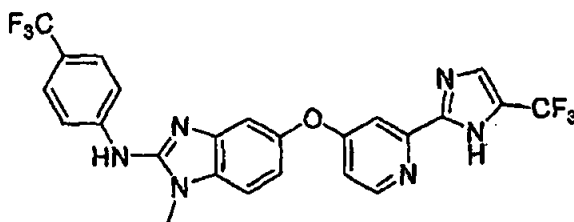
20

25

la conversión completa hasta el producto. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se agregó H<sub>2</sub>O (45 mililitros). La mezcla de reacción fue inicialmente homogénea antes de que se empezó a precipitar el compuesto a partir de la mezcla. Después de  
5 agitar durante 2 horas, el sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con 2:1 de MeCN/H<sub>2</sub>O (20 mililitros, dos veces). El producto crudo se secó en un horno al vacío a 50°C durante 16 horas, para proporcionar 16.10 gramos (78 por ciento) del compuesto del título.  
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.5 (m, 1 H), 8.5 (m, 1 H), 8.0 (m, 2 H), 7.7 (m, 2 H), 7.6 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.9 (m, 1 H), 3.7 (m, 3 H); APCI MS [M + H]<sup>+</sup> = 410; HPLC >99% (LCAP).

### Ejemplo 78

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina  
15



20 Se agregó NaOMe (0.23 mililitros, 1 milimol, 25 por ciento en peso en MeOH) a una mezcla del Ejemplo 77 (409 miligramos, 1 milimol) en MeOH (4 mililitros). Después de 1 hora a temperatura ambiente, el análisis de HPLC indicó el 46.2 por ciento (LCAP) del material de partida. La mezcla se calentó a 50°C (temperatura del  
25 bloque de reacción). Después de calentar durante 1 hora, el análisis



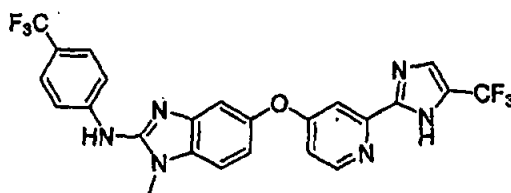
de HPLC indicó el 4.1 por ciento (LCAP) del material de partida restante. Se agregó  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (231 miligramos, 3 milimoles), seguido por 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona (0.13 mililitros, 1.2 milimoles). La mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 20 horas. Se  
5 agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona adicional (0.06 mililitros, 0.58 milimoles), y la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . Después de 24 horas a  $60^\circ\text{C}$ , la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (4 mililitros), seguida por  $\text{EtOAc}$  (4 mililitros). Las capas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron. El producto crudo  
10 se disolvió en alcohol isopropílico (4 mililitros). Se agregó ácido metan-sulfónico (0.020 mililitros) a 1 mililitro de la solución de alcohol isopropílico. La mezcla se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante la noche. Entonces la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró para dar el compuesto del título: APCI MS  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 519$ .

15

### Ejemplo 79

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina

20



Se agregó  $\text{NaOMe}$  (0.23 mililitros, 1 milimol, 25 por ciento en peso en  $\text{MeOH}$ ) a una mezcla del Ejemplo 77 (409 miligramos, 1 milimol) en 1- $\text{PrOH}$  (2 mililitros). La mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$   
25 (temperatura del bloque de reacción). Después de calentar durante 1

228

hora, el análisis de HPLC indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla se calentó a 70°C, y se agregó NH<sub>4</sub>OAc (231 miligramos, 3 milimoles). Después de 1 hora a 70°C, la mezcla se calentó a 85°C. De una manera simultánea, se agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoro-acetona (0.13 mililitros, 1.2 milimoles) en 4 porciones de 0.033 mililitros cada 30 minutos. La mezcla se calentó a 85°C durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó agua (2 mililitros). Después de agitar durante varias horas, el sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con 1:1 de 1-PrOH/agua (3 mililitros, dos veces). El sólido se secó en un horno al vacío a 50°C durante aproximadamente 16 horas, para proporcionar 0.11 gramos (21 por ciento) del compuesto del título.

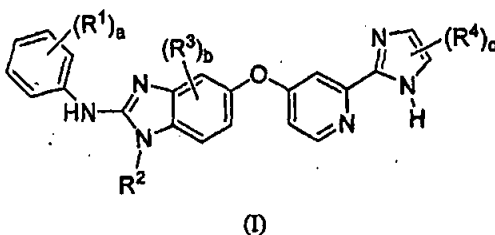
Aunque se ha ilustrado y descrito la modalidad preferida de la invención, se apreciará que se pueden hacer diferentes cambios en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

20

25

## REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-  
5 fármaco, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

en donde:

15

cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

20

$R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25

cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo,

cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

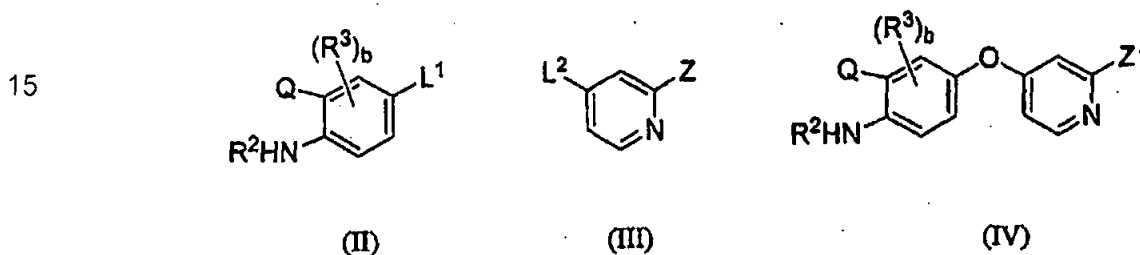
a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

b es 0, 1, 2, ó 3;

c es 1 ó 2;

comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV):



en donde:

20 Q es  $NH_2$  o  $NO_2$ ; uno de  $L^1$  o  $L^2$  es halógeno, y el otro de  $L^1$  o  $L^2$  es OH o un anión del mismo; Z es ciano,  $COOR^5$ ,  $CH_2OR^5$ , CHO, o imidazol-2-ilo sustituido con uno o dos grupos  $R^4$ , y en donde  $R^5$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

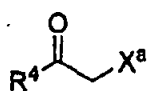
25 (b) cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es ciano,  $COOR^5$  o  $CH_2OR^5$ , convertir el compuesto mencionado hasta

230

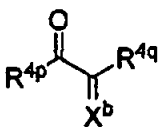
un compuesto de la fórmula (IV), en donde Z es CHO;

(c) cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es ciano, convertir la funcionalidad de ciano hasta una funcionalidad de amidino, y hacer reaccionar esta funcionalidad de amidino con un compuesto de la fórmula (Va) bajo condiciones de formación de anillo de imidazol; o cuando en el compuesto de la fórmula (IV) Z es CHO, hacer reaccionar el compuesto mencionado con un compuesto de la fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI):

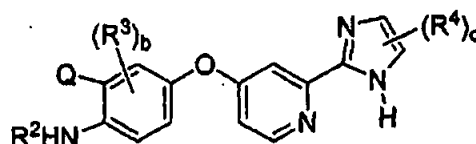
10



(Va)



(Vb)



(VI)

15

en donde  $\text{X}^a$  en la fórmula (Va) es un grupo saliente, y  $\text{R}^{4p}$  y  $\text{R}^{4q}$  en la fórmula (Vb) son independientemente H o  $\text{R}^4$ , en el entendido de que cuando menos uno de  $\text{R}^{4p}$  y  $\text{R}^{4q}$  es  $\text{R}^4$ , y  $\text{X}^b$  es  $=\text{O}$  o  $=\text{NHOH}$ , y en el entendido de que c es 1 cuando se prepara un compuesto de la fórmula (VI) a partir de un compuesto de la fórmula (Va);

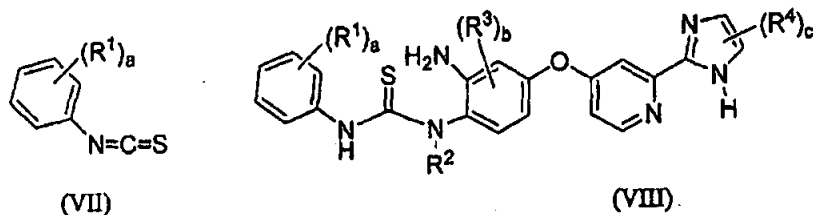
20

(d) cuando en el compuesto de la fórmula (VI) Q es  $\text{NO}_2$ , convertir el compuesto mencionado hasta un compuesto de la fórmula (VI) en donde Q es  $\text{NH}_2$ ;

25

(e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) en donde Q es  $\text{NH}_2$  con un compuesto de la fórmula (VII), para proporcionar un compuesto de la fórmula (VIII) o un tautómero del

mismo:



5

(f) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) o un tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I);

(g) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable;

(h) opcionalmente convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable; y

(i) opcionalmente convertir un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, hasta un éster, metabolito, o pro-fármaco de la fórmula (I).

2. El método de la reivindicación 1, en donde la parte (a) se lleva a cabo con una base orgánica o inorgánica, en un solvente polar.

3. El método de la reivindicación 2, en donde la base inorgánica se selecciona a partir del grupo que consiste en NaOH, KOH, CaCO<sub>3</sub>, y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

4. El método de la reivindicación 2, en donde el solvente

25

polar se selecciona a partir del grupo que consiste en sulfóxido de dimetilo y dimetil-formamida.

5        5. El método de la reivindicación 1, en donde la parte (b) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) cuando Z es COOR<sup>5</sup>, con un agente reductor.

6. El método de la reivindicación 5, en donde R<sup>5</sup> es butilo terciario.

7. El método de la reivindicación 5, en donde el agente reductor es hidruro de di-isobutil-aluminio.

10       8. El método de la reivindicación 1, en donde la parte (c) se lleva a cabo con NH<sub>4</sub>OH en un solvente polar.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el solvente polar es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

15       10. El método de la reivindicación 1, en donde la parte (d) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) cuando Q es NO<sub>2</sub> con un agente reductor.

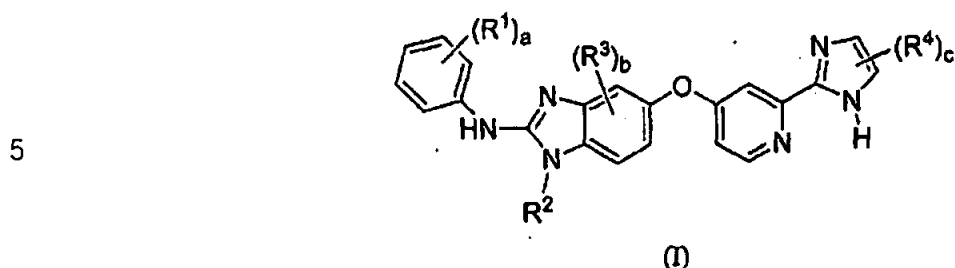
11. El método de la reivindicación 10, en donde el agente reductor es ditionita de sodio.

20       12. El método de la reivindicación 1, en donde la parte (e) se lleva a cabo en acetonitrilo.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el agente desulfurizante de la parte (f) se selecciona a partir del grupo que consiste en FeCl<sub>3</sub>, yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolio, y POCl<sub>3</sub>.

25       14. Un método para la preparación de una sal

farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo:



en donde:

10 cada  $R^1$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

15  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20 cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

25 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente



sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

b es 0, 1, 2, ó 3;

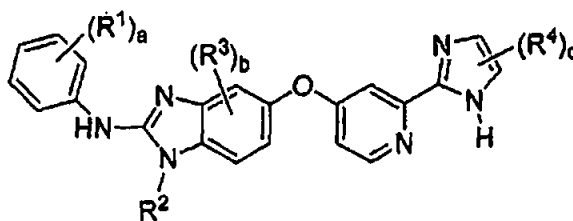
c es 1 ó 2;

comprendiendo el método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo con un ácido, para dar una primera sal farmacéuticamente aceptable; o

(b) convertir la primera sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero del mismo, hasta una segunda sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un método para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-fármaco, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

25 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir de

hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfanilo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-sulfonilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

5                     $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

                    cada  $R^3$  se selecciona independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10                   cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hetero-cicloalquil-carbonilo, carboxilo, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, amino-carbonilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino-carbonilo, carbonitrilo,  
15                   cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, fenilo, y hetero-arilo;

                    en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo de 1  
20                   a 6 átomos de carbono, y halo-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono);

                    a es 1, 2, 3, 4, ó 5;

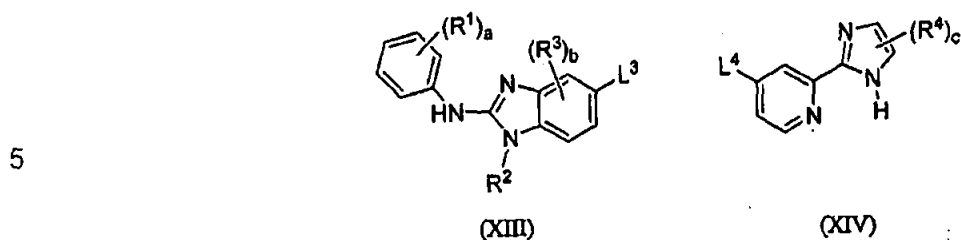
                    b es 0, 1, 2, ó 3;

                    c es 1 ó 2;

                    comprendiendo el método:

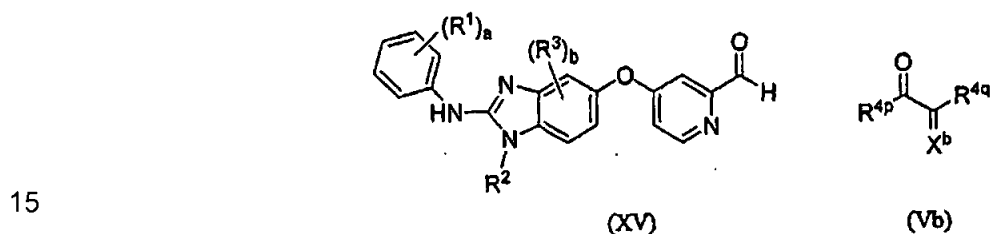
25                   hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII) con un

compuesto de la fórmula (XIV) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



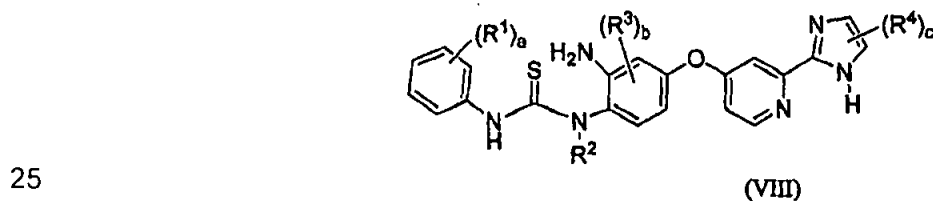
en donde uno de  $L^3$  o  $L^4$  es halógeno, y el otro de  $L^3$  o  $L^4$  es OH o un anión del mismo; o

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un  
10 compuesto de la fórmula (Vb) para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



en donde  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  son independientemente H o  $R^4$ , en el entendido de que cuando menos uno de  $R^{4p}$  y  $R^{4q}$  es  $R^4$ ; y  $X^b$  es  $=O$  o  $=NHOH$ ; o

hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) o un  
20 tautómero del mismo, con un agente desulfurizante, para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



16. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

5 (2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

15 (4-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(4-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-il-oxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

20 (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-amina,

25 (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-[2-[5-metil-4-(3-

trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzo-  
imidazol-2-il)-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-(1-metil-5-{2-[5-metil-4-(4-  
trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-4-iloxi}-1H-benzo-  
5 imidazol-2-il)-amina,

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-  
amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-  
1H-imidazol-4-carboxílico,

(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-  
10 benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-il)-  
metanol,

2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil-amino)-1H-  
benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,

(3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-  
15 piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,

{1-metil-5-[2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-  
benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina,

(3-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-  
imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,

20 [4-fluoro-3-(tetrahidro-furan-3-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-  
trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-  
amina,

(4-bromo-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-  
2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-amina,

25 (4-fluoro-3-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-

- 1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-sulfanil-fenil)-amina,  
(2-fluoro-5-isopropil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-  
5 1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
(5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
10 (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
(2-fluoro-5-piridin-3-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carbonitrilo,  
15 (2-cloro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
(5-terbutil-2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
20 (2-fluoro-5-piridin-4-il-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,  
25 (2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-

200

trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-  
amina,

{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-  
piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

5 (3-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-  
imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(4-fenil-5-trifluoro-metil-1H-  
imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-  
10 metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-  
fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-  
fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

15 (4-terbutil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-  
2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-  
iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(5-terbutil-2-fluoro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-1H-  
20 imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-  
metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

metil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-  
fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-  
25 imidazol-4-carboxílico,

etil-éster del ácido 2-{4-[2-(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-5-trifluoro-metil-1H-imidazol-4-carboxílico,

(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2-cloro-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(2,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(3,5-dimetoxi-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(2-etil-fenil)-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-amina,

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-metanona,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[2-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-carboxílico,

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-



242

amina,

{6-metoxi-1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-  
piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

(4-etil-piperazin-1-il)-(2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-metil-  
5 fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-4-il)-  
metanona,

{1-etil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-  
iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina,

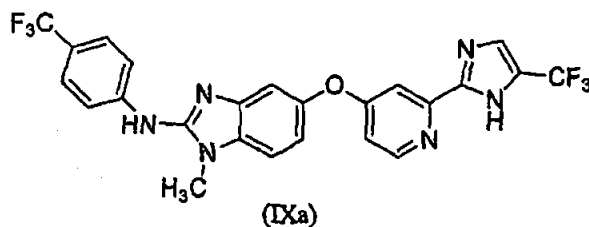
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{4-[1-metil-2-(4-trifluoro-  
10 metil-fenil-amino)-1H-benzoimidazol-5-iloxi]-piridin-2-il}-3H-imidazol-  
4-carboxílico,

2-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-  
iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-5-trifluoro-metil-fenol, y

3-{1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-  
15 iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il-amino}-6-trifluoro-metil-fenol;

o un tautómero, estereoisómero, éster, metabolito, pro-  
fármaco, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 14, ó  
15, en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (IXa) o su  
20 tautómero (IXb):

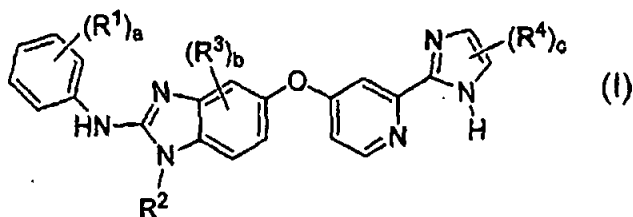


299

RESUMEN

Se proporcionan métodos para la preparación de nuevos compuestos de bencimidazol sustituidos que tienen la fórmula (I):

5



10

útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la cinasa, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $a$ ,  $b$ , y  $c$  son como se definen en la presente para la fórmula (I).

\* \* \* \* \*

15

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D401/14

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)  
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 2004/122237 A1 (AMIRI PAYMAN [US] ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24)<br>the whole document                                               | 1-17                  |
| A         | WO 03/082272 A (CHIRON CORP [US]; RENHOWE PAUL A [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; AMIRI P) 9 October 2003 (2003-10-09)<br>the whole document | 1-17                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document 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.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2006

Date of mailing of the international search report

06/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/034112

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2004122237                             | A1 | 24-06-2004          | US 2004087626 A1           | 06-05-2004          |
| WO 03082272                               | A  | 09-10-2003          | AU 2003226211 A1           | 13-10-2003          |
|                                           |    |                     | BR 0308854 A               | 22-02-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2480638 A1              | 09-10-2003          |
|                                           |    |                     | CN 1655779 A               | 17-08-2005          |
|                                           |    |                     | EP 1499311 A1              | 26-01-2005          |
|                                           |    |                     | JP 2005529089 T            | 29-09-2005          |
|                                           |    |                     | JP 2006193533 A            | 27-07-2006          |
|                                           |    |                     | MX PA04009541 A            | 25-01-2005          |

246



No. 08-020313- -00000-0000

Fecha: 2008-02-27 16:32:34 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 246

247



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**  
**PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Febrero 27-2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Corrutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52-20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

248

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 20313           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/034112 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 30/03/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | - 4975            |

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 11 ABR. 2008  
adpall