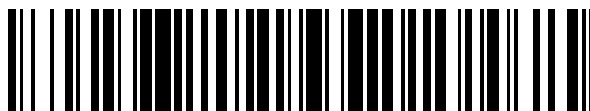


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 959**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2004 PCT/US2004/027199**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2005 WO05023251**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2004 E 04781809 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1663210**

54 Título: **Derivados de bencimidazol como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

29.08.2003 US 652733

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.08.2017

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
ASTRAZENECA AB (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WALLACE, ELI, M.;
LYSSIKATOS, JOSEPH, P.;
MARLOW, ALLISON, L.;
HURLEY, BRIAN, T. y
KOCH, KEVIN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 628 959 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol como inhibidores de MEK

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una serie de derivados de (1H-benzoimidazol-5-il)-(4-fenil sustituido)-amina que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. Esta invención también se refiere a segundos usos médicos de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

10 2. Descripción del estado de la técnica

La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteínas cinasas, es un regulador importante del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celulares. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación del receptor (es decir PDGF o EGF y otros), activan rutas de la MAP cinasa. Una de las rutas de la MAP cinasa más importantes y mejor comprendida implicada en el crecimiento celular normal e incontrolado es la ruta de la Ras/Raf cinasa. Ras unida a GTP activo da como resultado la activación y la fosforilación indirecta de Raf cinasa. Luego Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). Luego, MEK activada fosforila sus únicos sustratos conocidos, las MAP cinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada se dimeriza y luego se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, *Cell* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo pero sin limitarse a transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje de nucleosoma y translocación, y procesamiento y traducción de ARNm (Ahn *et al.*, *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2, lo que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis *et al.*, *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

En enfermedades proliferativas, mutaciones genéticas y/o sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento, proteínas de señalización en el sentido de 3', o proteínas cinasas implicadas en la ruta de ERK cinasa conducen a proliferación celular incontrolada y, finalmente, a la formación de un tumor. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Ras unida a GTP activado, de nuevo dando como resultado la activación de la ruta de la MAP cinasa. Se encuentran formas mutadas y oncogénicas de Ras en el 50% de los cánceres de colon y >90% de los pancreáticos así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl *et al.*, *Science* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. *et al.*, *Nature* 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP cinasa constitutivamente activa. Estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares también han mostrado activación constitutiva o en exceso de la ruta de la MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. *et al.*, *Oncogene* 1999, 18, 813-822). Por tanto, hay una fuerte correlación entre los cánceres y un ruta de la MAP cinasa activa en exceso que resulta de las mutaciones genéticas.

40 Puesto que la activación constitutiva o en exceso de la cascada de MAP cinasa desempeña un papel fundamental en la proliferación y la diferenciación celulares, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un jugador clave en esta ruta puesto que está en el sentido de 3' de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2. Se ha mostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha mostrado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumor humano en xenoinjertos de ratones desnudos (Sebolt-Leopold *et al.*, *Nature-Medicine* 1999, 5 (7), 810-816; Trachet *et al.*, AACR del 6 al 10 de abril de 2002, póster n.º 5426; Teclé, H. IBC 2nd Internat'l Conference of Protein Kinases, del 9 al 10 de septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mielóide aguda (Milella *et al.*, *J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851-859).

Se han dado a conocer inhibidores de MEK de molécula pequeña. Han aparecido al menos 13 solicitudes de patente en los últimos años: US 5.525.625 presentada el 24 de enero de 1995; WO 98/43960 publicada el 8 de octubre de 1998; WO 99/01421 y WO 99/01426 publicadas el 14 de enero de 1999; WO 00/41505, W00/42002, WO 00/42003, WO 00/41994, WO 00/42022 y WO 00/42029 publicadas el 20 de julio de 2000; WO 00/68201 publicada el 16 de noviembre de 2000; WO 01/68619 publicada el 20 de septiembre de 2001; y WO 02/06213 publicada el 24 de enero de 2002.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos de (1H-benzoimidazol-5-il)-(4-fenil sustituido)-amina de la realización (1). Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que actúan como inhibidores de MEK. También se ilustra un método para el tratamiento del cáncer. También se proporcionan formulaciones que contienen compuestos de fórmula I. También se ilustran métodos de uso de los compuestos para tratar a un paciente que lo necesite. Además, se describen procedimientos para preparar los compuestos inhibidores de fórmula I.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

1. Un compuesto que tiene la fórmula I según se define en la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptado del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁹ es flúor.
3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo o cloro.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁸ es cloro o bromo.
5. El compuesto según la reivindicación 1, que es un profármaco de valina o fosfato de un compuesto seleccionado de
 - (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,
 - (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,
 - (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,
 y
6. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
8. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos novedosos abarcados por la presente invención son aquellos que se definen en la reivindicación 1.

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

A menos que se defina expresamente de otra manera, se emplean las siguientes definiciones de términos en la totalidad de esta memoria descriptiva.

Por "alquilo C₁-C₁₀", "alquilo" y "alquilo inferior" en la presente invención se entiende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-10 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo, y similares. Radicales alquilo preferidos son alquilo C₁₋₆. Radicales alquilo más preferidos son alquilo C₁₋₃.

Por "alqueno C₂-C₁₀", "alqueno inferior" y "alqueno" se entiende radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. Son más preferidos los alquenos inferiores que tienen 3-5 átomos de carbono.

Por "alquino C₂-C₁₀", "alquino inferior" y "alquino" se entiende radicales hidrocarbonados lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares. Son más preferidos los alquinos que tienen 3-5 átomos de carbono.

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

Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo).

Por "heteroarilo" se entiende uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5, 6 ó 7 miembros que incluyen sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos de heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición.

Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o un sistema policíclico condensado, y puede condensarse con un anillo aromático. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Por "heterociclo" o "heterociclilo" se entiende uno o más sistemas de anillos carbocíclicos de anillos de 5, 6 ó 7 miembros que incluyen sistemas de anillos condensados de 4-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y con la condición de que el anillo del grupo no contenga dos átomos O o S adyacentes. Un sistema condensado puede ser un heterociclo condensado con un grupo aromático. Los heterociclos preferidos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, tal como se deriva de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o estar unidos a N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxotiomorfolinilo.

El término "arilalquilo" significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con uno o más restos arilo (también como se definió anteriormente). Radicales arilalquilo más preferidos son aril-alquilos C₁₋₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto heteroarilo (también como se definió anteriormente). Radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroarilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen oxazolimetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto heterociclilo (también definido anteriormente). Radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un resto alquilo (como se definió anteriormente) sustituido con un resto cicloalquilo (también definido anteriormente). Radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

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

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos y básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocloato, tosilato, trietyoduro y valerato. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención puede incluir mono-, di- o trisales en un solo compuesto.

En el caso de un resto ácido en un compuesto de la presente invención, puede formarse una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto básico, particularmente una base inorgánica. Sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como

litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglusamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Una sal especialmente preferida es una sal de sodio o potasio de un compuesto de la presente invención.

Con respecto a los restos básicos, se forma una sal mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico. Las sales inorgánicas preferidas de este tipo pueden incluir, por ejemplo, las sales hidroclicrica, hidrobromica, hidroyodica, sulfurica, fosforica o similares. Las sales orgánicas preferidas de este tipo, pueden incluir, por ejemplo, sales formadas con ácido fórmico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-canfórico, glutámico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, sórbico, púrico, benzoico, cinámico y ácidos orgánicos similares. Una sal especialmente preferida de este tipo es una sal de hidroclicloruro o sulfato de un compuesto de la presente invención.

Determinados compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Se considera que todos los estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de la presente invención, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o mezclas de las mismas. Los compuestos de la presente invención también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere el uso de todos de tales tautómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en la presente invención, menos por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrados habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. El compuesto marcado con isótopos de la presente invención en general puede prepararse llevando a cabo procedimientos dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopo.

Debe entenderse que en casos en los que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, el radical arilalquilo se une a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de implantación de blastocito en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un

5 compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

10 La invención también ilustra un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho método ilustra el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicho método ilustra el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

15 La invención también ilustra un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, y antiandrógenos.

20 La invención también ilustra un método de tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La invención también ilustra un método de prevención de la implantación de blastocito en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La invención también ilustra un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

35 Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, según los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, HPB, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, LMMC, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal), o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma del SNC primario, tumores de médula espinal, gliomas del tronco encefálico o adenomas pituitarios).

40 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en el que las cantidades del compuesto, sal o solvato y del agente quimioterápico juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo. Actualmente se conocen muchos agentes quimioterápicos en la técnica. En una realización, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis y antiandrógenos.

45 Esta invención ilustra además un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratar un

trastorno hiperproliferativo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato, en combinación con la radioterapia son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación con fines de inactivar y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención ilustra además un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cantidad que es eficaz en la sensibilización de células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

La invención también ilustra un método de y una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado marcado con isótopos del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteasas de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteasas de matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden usarse junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteasa de matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la solicitud de patente internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente británica n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de patente estadounidense n.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la patente estadounidense 5.863.949 (presentada el 26 de enero de 1999), la patente estadounidense 5.861.510 (presentada el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a otras metaloproteasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

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

Los términos “crecimiento celular anómalo” y “trastorno hiperproliferativo” se usan de manera intercambiable en esta solicitud.

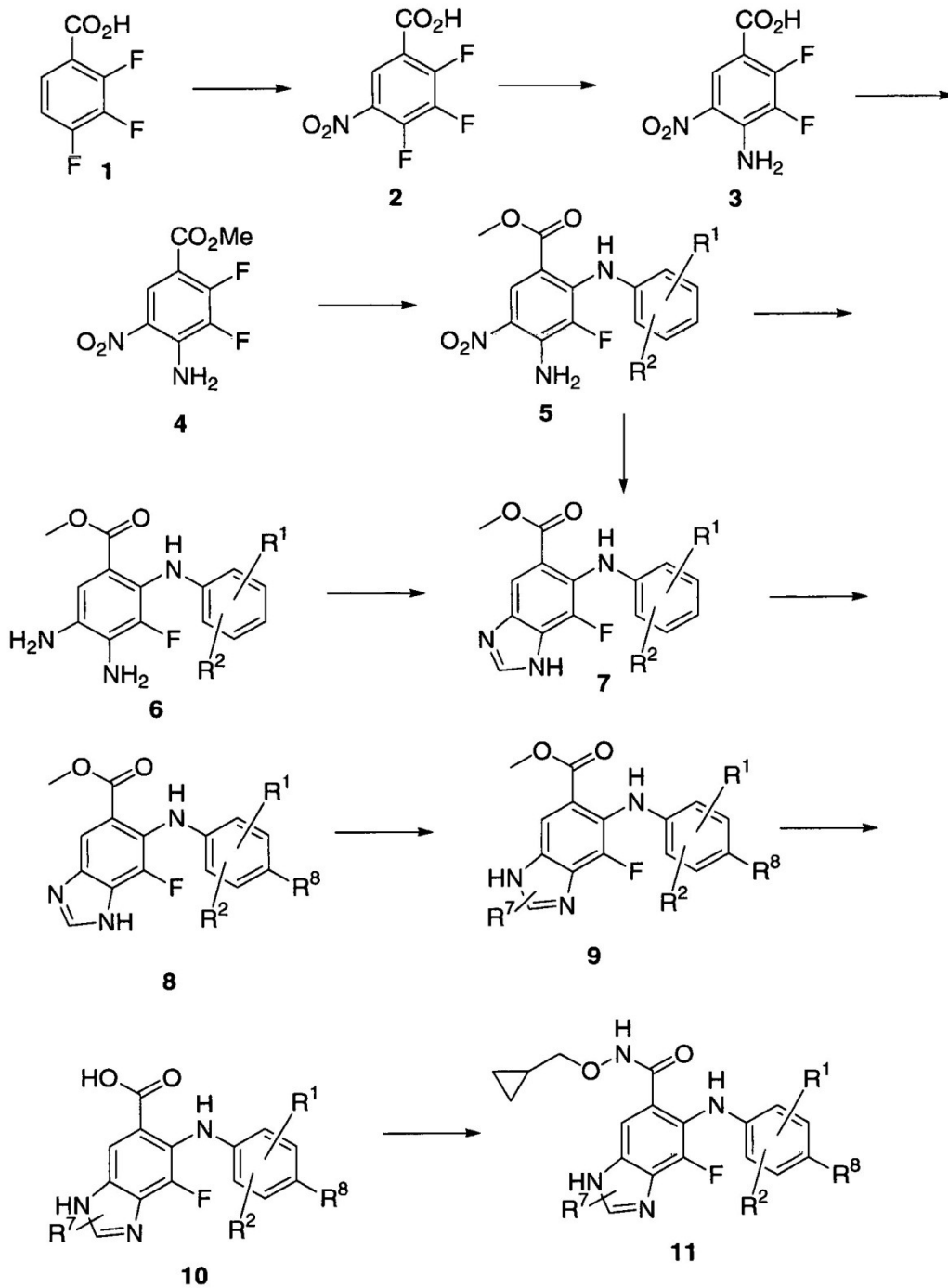
“Crecimiento celular anómalo”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina cinasa mutada o sobreexpresión de un receptor tirosina cinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación aberrante de tirosina cinasa; (3) cualquier tumor que prolifere por receptores tirosina cinasa; (4) cualquier tumor que prolifere por activación aberrante de serina/treonina cinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación aberrante de serina/treonina cinasa.

El término “tratar”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o estado al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal como se define “tratar” inmediatamente antes.

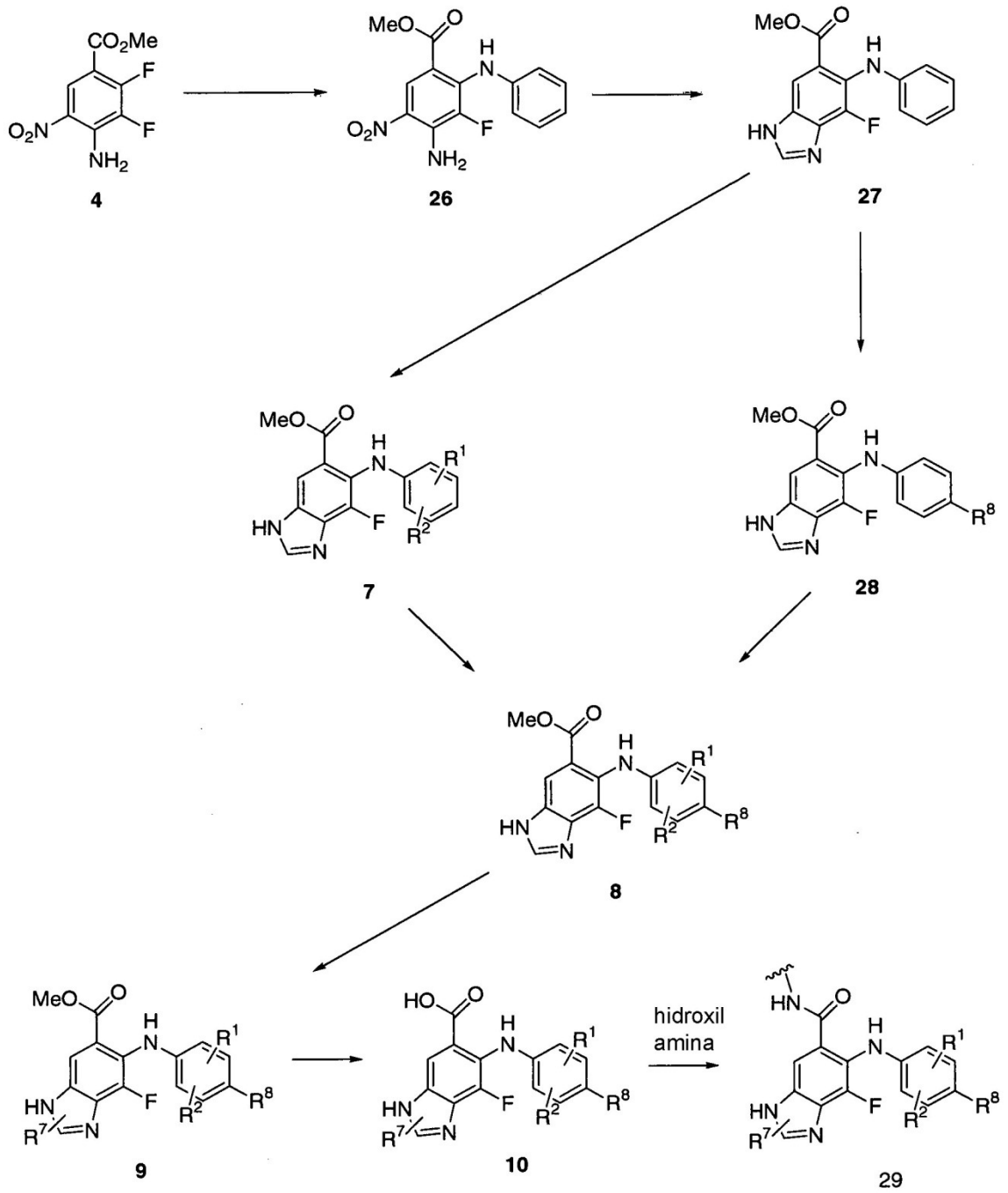
Los compuestos representativos de la presente invención, que se abarcan en la presente invención incluyen, pero

no se limitan a, los compuestos de los ejemplos 57-59 y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables. Los métodos sintéticos generales a los que puede hacerse referencia para preparar algunos de los compuestos de la presente invención se proporcionan en la solicitud PCT publicada número WO 00/42022 (publicada el 20 de julio de 2000). Se muestran ilustraciones de varios métodos para la preparación de compuestos de la presente invención (en el que R^2 es H y R^1 está ubicado en la posición 2 del grupo fenilo) en los esquemas 1-5.

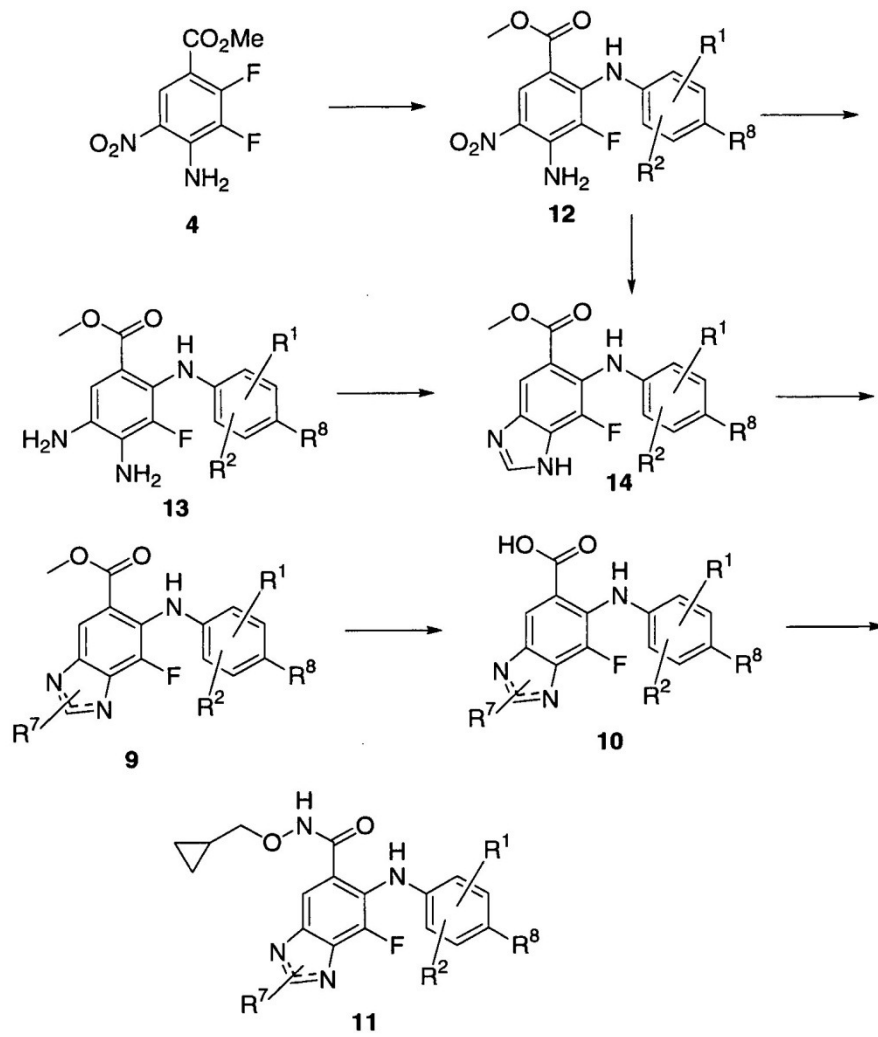
Esquema 1



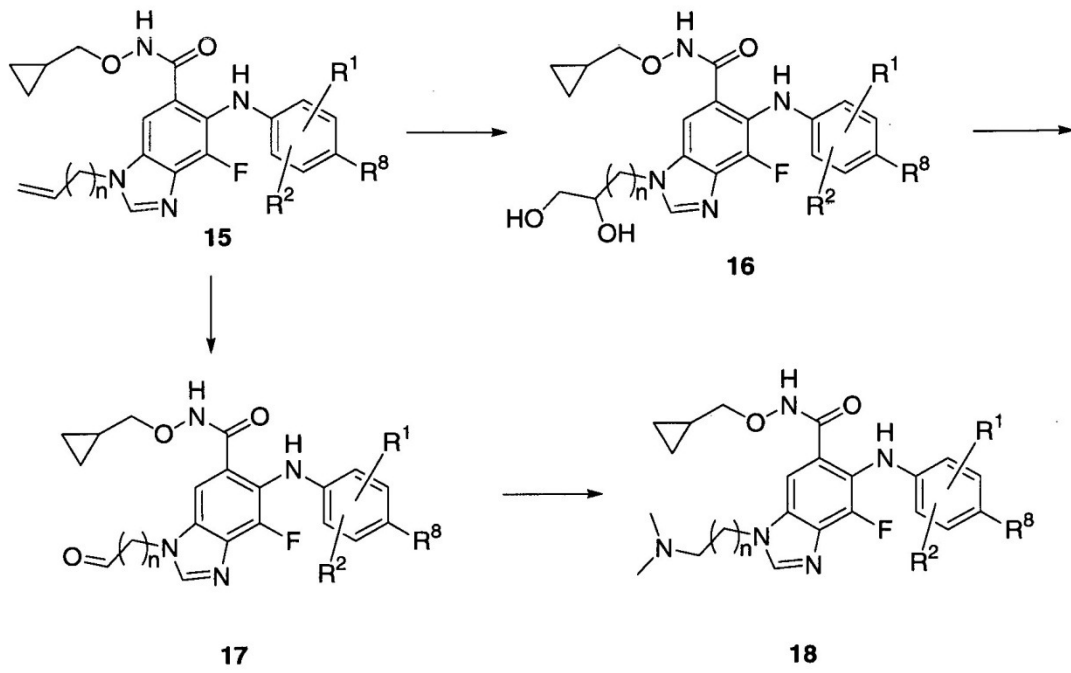
Esquema 1a



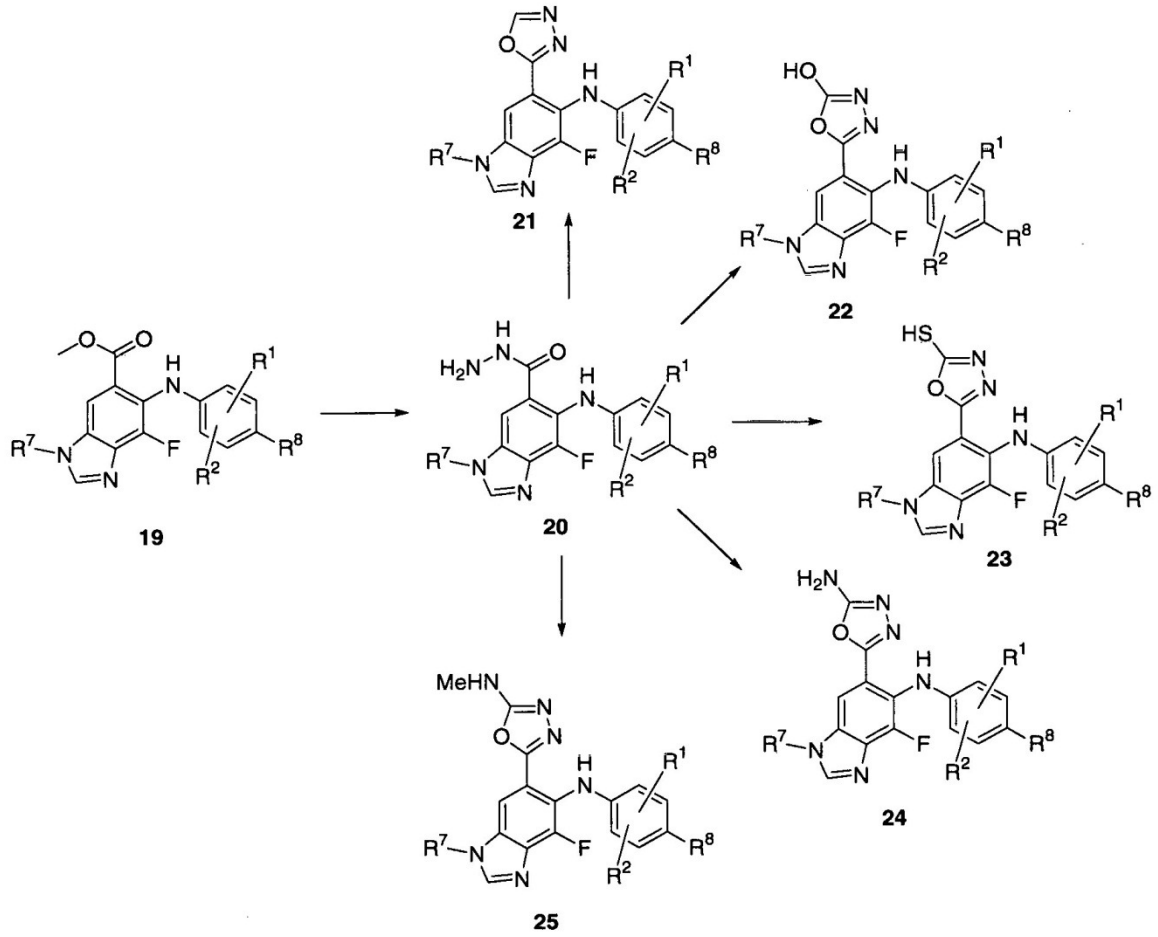
Esquema 2



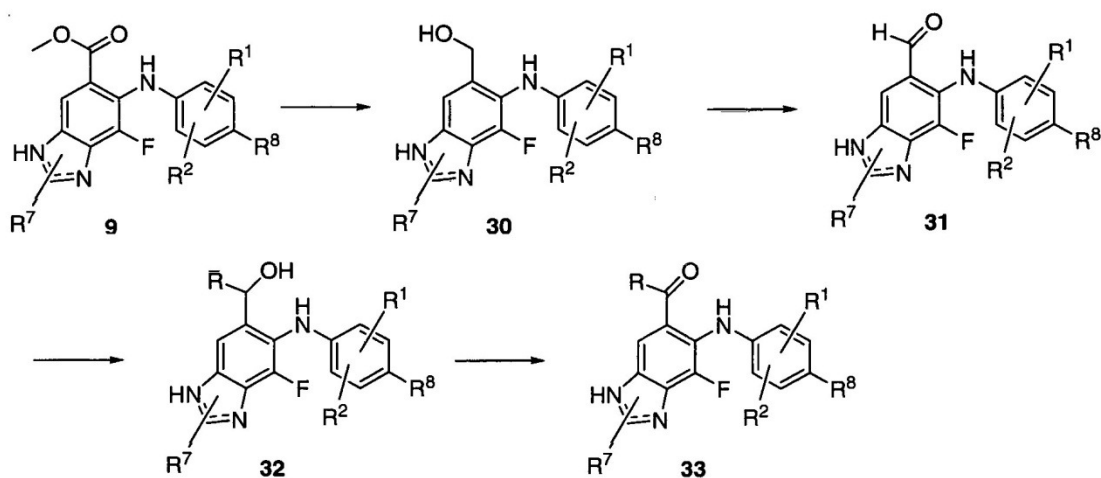
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



El esquema 1 ilustra la síntesis de análogos de compuestos de la presente invención. En la etapa 1, el ácido se nitra usando condiciones convencionales, preferiblemente ácido nítrico fumante en H_2SO_4 . En la etapa 2, la anilina se prepara mediante desplazamiento de fluoruro con NH_4OH a temperatura ambiente en agua seguido por acidificación con cuidado con ácido mineral concentrado a pH cercano a 0. En la etapa 3, el éster se prepara mediante métodos convencionales incluyendo pero sin limitarse a esterificación de Fisher ($MeOH$, H_2SO_4), y reacción con $TMSCHN_2$ en disolventes orgánicos adecuados como $PhMe/MeOH$ o $THF/MeOH$. En la etapa 4, el derivado de dianilino se prepara calentando (de 60 a $200^\circ C$) el éster con un exceso de la anilina apropiada pura o en un disolvente orgánico como xilenos. Por ejemplo, cuando $R^1 = Me$ y $R^2 = H$ el método preferido es agitar el éster con 10 equivalentes de anilina en xilenos a reflujo hasta que la reacción está completa. En la etapa 5, el nitro-areno se reduce para producir la diamina mediante condiciones de reducción convencionales, incluyendo pero sin limitarse a H_2 , y Pd/C o $Pd(OH)_2/C$ o níquel Raney en un disolvente orgánico como $EtOH$ o THF , Fe en $AcOH$, Zn en $AcOH$ o Zn , NH_4Cl (ac) en $MeOH$. En la etapa 6, la diamina se somete a ciclación calentando con ácido fórmico puro o acetato de formamidina en un disolvente apropiado como $EtOH$. Alternativamente, cuando R^1 o R^2 no es igual al halógeno el nitro-areno puede convertirse directamente en el bencimidazol en la etapa 7 calentando en ácido fórmico con $Pd(OH)_2/C$ u otra fuente de paladio como Pd/C . En la etapa 8, puede incorporarse un haluro mediante métodos convencionales, incluyendo pero sin limitarse a NBS o NCS y $pTsOH$ en codisolventes orgánicos como THF y $MeOH$. En la etapa 9, el bencimidazol se alquila para dar una mezcla casi igual de productos $N1$ y $N3$ que pueden separarse mediante técnicas convencionales, incluyendo, por ejemplo, cromatografía y trituración. La alquilación se logra mediante el uso de un agente alquilante como un haluro de alquilo y base como NaH , o K_2CO_3 en un disolvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas que oscilan entre 0 y $80^\circ C$. R^7 puede modificarse adicionalmente mediante diversos métodos sintéticos conocidos en la técnica, como se ejemplifica más adelante. En la etapa 10, el éster se hidroliza mediante métodos de saponificación convencionales. Luego, el ácido se convierte en el hidroxamato deseado en la etapa 11 mediante procedimientos de acoplamiento convencionales incluyendo pero sin limitarse a $EDCI$, $HOBT$ o $PyBOP$ y la hidroxilamina apropiada en disolventes orgánicos adecuados como DMF , THF o cloruro de metileno.

El esquema 2 ilustra un ejemplo en el que el sustituyente R^8 está en la anilina antes del procedimiento de acoplamiento con el nitro-éster. La descripción de la reacción es exactamente como para el esquema 1 excepto que no hay necesidad de incorporar R^8 puesto que está presente en la anilina desde el principio.

En el esquema 3 se ilustra la preparación de derivados de N3-aminoalquil-bencimidazol. En la etapa 1, el alqueno terminal del hidroxamato de bencimidazol N3-alquilado se dihidroxila usando un oxidante adecuado como OsO_4 en un disolvente adecuado o $KMnO_4$ o I_2 , $AgOAc$, $AcOH$, agua. Luego el diol se oxida adicionalmente en la etapa 2 mediante $NaIO_4$ o $Pb(OAc)_4$ en mezcla bifásica adecuada para dar el aldehído. Alternativamente (etapa 3), el alqueno puede convertirse directamente en el aldehído mediante métodos convencionales incluyendo pero sin limitarse a ozono/ Me_2S , $NaIO_4/OsO_4$ o $KMnO_4$. En la etapa 4, la amina se prepara mediante aminación reductora usando métodos convencionales tales como $Na(CN)BH_3$, $Na(OAc)_3BH$, $NMe_4BH(OAc)_3$ con o sin $AcOH$ en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o THF . La aminación reductora preferible es tratar el aldehído con amina, $Me_4NBH(OAc)_3$ y ácido acético en $MeCN$ a temperatura ambiente.

El esquema 4 ilustra la preparación de análogos de compuestos de la presente invención en los que W es heterocíclico. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en la hidrazida agitando con hidrazina en un disolvente adecuado como EtOH a temperaturas de desde 50 hasta 100°C. Luego se prepara el derivado heterocíclico deseado mediante ciclación con el reactivo apropiado. Para el oxadiazol 21 la hidrazida se trata con un ortoformiato como ortoformiato de trietilo, y un catalizador ácido como pTsOH en un disolvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50 - 100°C). Para el hidroxioxadiazol 22 la hidrazida puede ciclarse con fosgeno o un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonildiimidazol en un disolvente orgánico adecuado como tolueno a temperaturas que oscilan entre 50 y 120°C. El mercapto-oxadiazol 23 puede prepararse por reacción con disulfuro de carbono, y base como KOH en un disolvente orgánico adecuado como EtOH a temperaturas elevadas (50 - 100°C). El amino-oxadiazol 24 puede producirse por reacción con BrCN y base como NaHCO₃, en un sistema de disolvente bifásico adecuado como dioxano y agua a temperatura ambiente. Finalmente, el amino-oxadiazol sustituido 25 puede prepararse haciendo reaccionar en primer lugar la hidrazida con un isotiocianato apropiado en un disolvente orgánico adecuado como DMF o THF a temperaturas que oscilan entre 25 y 100°C. El compuesto intermedio puede aislarse o puede ciclarse directamente con el tratamiento de EDCI u otra carbodiimida en un disolvente orgánico adecuado como THF o DMF a temperaturas que oscilan entre temperatura ambiente y 80°C.

En el esquema 5 se ilustra la preparación de derivados de cetobencimidazol. En la etapa 1, el éster metílico se convierte en el alcohol bencílico mediante métodos de reducción convencionales, preferiblemente LAH en THF a 0°C o NaBH₄ en EtOH:THF a temperatura ambiente. La oxidación al aldehído puede lograrse en la etapa 2 usando MnO₂ en acetona:THF a 50°C. En la etapa 3, pueden añadirse reactivos organometálicos, tales como reactivos de organolitio y reactivos de Grignard, al aldehído en THF a baja temperatura (por ejemplo, -78°C) para dar el alcohol bencílico sustituido. Los derivados de ceto pueden prepararse en la etapa 4 mediante oxidación del alcohol bencílico en condiciones convencionales tales como oxidación de Swern o Dess-Martin.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla de diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse mediante el siguiente procedimiento. Se expresa MEK1 (2-393) constitutivamente activa marcada con 6 His N-terminal en *E. coli* y se purifica la proteína mediante métodos convencionales (*Ahn et al., Science* 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato de γ -³³P-ATP en ERK2 marcada con His N-terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato-Na 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 1 μ M. Se suspenden los inhibidores en DMSO y todas las reacciones, incluyendo los controles, se realizan a una concentración final del 1% de DMSO. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual del 25% de TCA para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan en placas de filtro B de fibra de vidrio y se separa por lavado el exceso de ATP marcado usando un recolector Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Packard Microscint 20 y se cuentan las placas usando un instrumento Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos de la invención presentaron una CI₅₀ menor de 50 micromolar.

Los siguientes compuestos se evaluaron en el ensayo anterior y se encontró que eran activos.

Compuesto n.º	Actividad
8n	activo
11b	activo
11c	activo
11p	activo
18i	activo
29c	activo
29i	activo
29s	activo
29t	activo
29bb	activo
29III	activo
29mmm	activo

La administración de los compuestos de la presente invención (a continuación en el presente documento el/los "compuesto(s) activo(s)") puede efectuarse mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos

al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

5 La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto que vaya a tratarse, la gravedad del trastorno o estado, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,05 a 7 g por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g por día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos
10 pueden emplearse dosis todavía más grandes sin producir ningún efecto secundario dañino, siempre que tales dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

El compuesto activo puede aplicarse como única terapia o puede implicar una o más de otras sustancias antitumorales, por ejemplo aquellas seleccionados de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos dados a conocer en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Este tratamiento conjunto puede alcanzarse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

30 Formas de administración parenteral a modo de ejemplo incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, disoluciones acuosas de polietilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse de forma adecuada, si se desea.

Los portadores farmacéuticos incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diferentes disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener componentes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diferentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con fines de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo en cápsulas de gelatina blanda y dura cargadas. Los materiales preferidos, por tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral del compuesto activo en este respecto puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

45 Métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo se conocen por, o resultarán evidentes para, los expertos en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención (solo los ejemplos 57-59) y métodos de preparación de tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen como mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen como mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

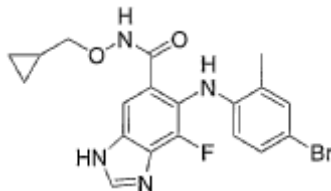
55 Los materiales de partida y diversos productos intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, pueden prepararse a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos sintéticos ampliamente conocidos.

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

invención.

Ejemplos

Ejemplo 1



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

Etapa A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2: Se carga un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 litros con 125 ml de H₂SO₄. Se añade ácido nítrico fumante (8,4 ml, 199 mmol) y se agita suavemente la mezcla. Se añade ácido 2,3,4-trifluorobenzoico 1 (25 g, 142 mmol) en porciones de 5 g a lo largo de 90 minutos. Se agita la disolución amarilla-marrón oscura durante 60 minutos, momento en el que la reacción está completa. Se vierte la mezcla de reacción en 1 litro de una mezcla de hielo:agua y se extrae con dietil éter (3 x 600 ml). Se secan los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para dar un sólido amarillo. Se suspende el sólido en hexanos y se agita durante 30 minutos, tiempo tras el cual se filtra para dar 29 g (92%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo pardo: MS APCI (-) *m/z* 220 (M-1) detectado.

Etapa B: Ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3: Se añade disolución de hidróxido de amonio (~30% en agua) (35 ml, 271 mmol) a una disolución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitro-benzoico 2 (15 g, 67,8 mmol) en 30 ml de agua a 0°C con agitación. Tras completarse la adición de hidróxido de amonio se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente con agitación. Tras 2,5 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade con cuidado HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción esté cerca de 0. Se diluye la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrae con dietil éter (3 x 50 ml). Se secan los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentran a presión reducida para dar 14 g (95%) de producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 217 (M-1) detectado.

Etapa C: Éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4: Se añade una disolución 2 M de TMS-diazometano en hexanos (6,88 ml, 13,75 mmol) a una suspensión de ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 3 (2,00 g, 9,17 mmol) en 25 ml de THF:MeOH 4:1 a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la adición, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 0,5 horas, se destruye el exceso de TMS-diazometano mediante la adición cuidadosa de ácido acético. Luego se concentra la reacción a presión reducida y se seca a vacío para dar 1,95 g (92%) de producto deseado puro: MS APCI (-) *m/z* 231 (M-1) detectado.

Etapa D: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a: Se suspende el éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (12,0 g, 51,7 mmol) en xilenos (60 ml) y se añade orto-toluidina (55,2 ml, 517 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Tras 36 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con dietil éter y se lava con disolución acuosa de HCl al 10%. Se extraen los lavados acuosos con dietil éter. Se concentran los extractos orgánicos combinados a presión reducida. Se desluja el residuo en cloruro de metileno y se filtra a través de gel de sílice en un embudo filtrante con placa porosa, enjuagando con cloruro de metileno. Se recuperan tres fracciones. La primera (2 litros) está casi limpia mediante HPLC. Las fracciones segunda (1 litro) y tercera (1 litro) son solo parcialmente puras. La primera fracción se concentra a presión reducida y se tritura con dietil éter para dar 11,2 g (68%) de producto deseado limpio como sólido amarillo brillante: MS APCI (-) *m/z* 318 (M-1) detectado.

Etapa E: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a: Se calientan éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-o-tolilamino-benzoico 5a (1,57 g, 4,92 mmol), ácido fórmico (25 ml, 26,5 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (1,57 g, 2,95 mmol) en 25 ml de EtOH con agitación hasta 95°C. Tras 16 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añaden 0,5 g de Pd(OH)₂/C al 20% y 10 ml de ácido fórmico. Se calienta la mezcla de reacción hasta 95°C con agitación. Tras 16 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtra a través de Celite enjuagando con EtOH. Se concentra el filtrado a presión reducida hasta que precipita el producto deseado. Se recoge el producto deseado mediante filtración. Se concentra el filtrado de nuevo hasta que precipita más producto deseado. Se recoge el producto mediante filtración. Se repite la concentración de EtOH, filtración de producto varias veces. Se recuperan 1,09 g (74%) de producto deseado puro: MS APCI (+) *m/z* 300 (M+1) detectado; MS APCI (-) *m/z* 298 (M-1) detectado.

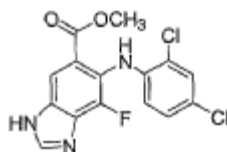
Etapa F: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 8a: Se suspende el éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzimidazol-5-carboxílico 7a (2,00 g, 6,68 mmol) en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (60 ml) y se enfría hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de NBS (1,20 g, 6,75 mmol) en THF/MeOH 1:1 (5 ml) seguido por una disolución de TsOH·H₂O (1,9 g, 10,0 mmol) en MeOH (5 ml). Tras 30 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C y luego se calienta hasta

temperatura ambiente tras 1 hora. Tras 16 horas, se añade más NBS (0,12 g, 0,67 mmol) y se deja agitar la mezcla de reacción durante 3 horas. Se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de disolución $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ al 10%. Tras 30 minutos, se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. Se tritura el sólido recuperado con cloruro de metileno para dar 2,00 g (79%) de producto deseado puro: MS APCI (+) m/z 380, 378 (M+1, patrón Br) detectado.

Etapa G: Ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10a: Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 8a (63 mg, 0,167 mmol) en MeOH (1,5 ml) y se añade NaOH al 20% (400 μl). Tras 16 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade gota a gota una disolución de HCl 1 N hasta que el pH sea de 2 a 3. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar 58 mg (95%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 366, 364 (M+1, patrón Br) detectado; MS APCI (-) m/z 364, 362 (M-1, patrón Br) detectado.

Etapa H: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 11a: Se disuelve ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10a (48 mg, 0,132 mmol) en THF:cloruro de metileno 1:1 (1 ml) y se añade base de Hunig (0,23 μl , 1,32 mmol) seguido por PyBOP (82 mg, 0,158 mmol). Tras unos pocos minutos, se añade hidrocloreuro de ciclopropil-metil-hidroxilamina (20 mg, 0,158 mmol) (documento WO 0042022). Tras completarse la reacción, se reparte la mezcla entre cloruro de metileno y disolución de NaHCO_3 saturado. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con NaHCO_3 saturado y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. Tras purificación mediante FCC (eluida con cloruro de metileno:MeOH 20:1), se aíslan 25 mg (45%) del producto deseado puro: MS ESI (+) m/z 435, 433 (M+1, patrón Br) detectado; MS ESI (-) m/z 433, 431 (M-1, patrón Br) detectado; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,13 (m, 2H); ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3) -134,05 (s).

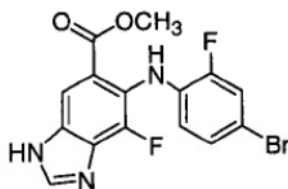
Ejemplo 4



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

Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 27a (1,00 g, 3,51 mmol) en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 ml) y se enfría hasta -78°C bajo N_2 . Se añade $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,00 g, 10,50 mmol) seguido por N-clorosuccinimida (0,95 g, 7,08 mmol). Tras 10 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C para dar una disolución y luego, 30 minutos después se calienta hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 horas, la reacción está completa. Se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de disolución acuosa de bisulfito de sodio saturada y se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida. Se tritura el residuo sólido resultante con cloruro de metileno para dar un sólido blanco que se recoge mediante filtración para dar 1,05 g (85%) del producto deseado puro. MS ESI (+) m/z 355, 357 (M+, patrón Cl) detectado.

Ejemplo 5



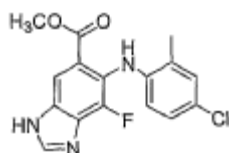
Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (8d)

Etapa A: Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b: Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (1,50 g, 6,46 mmol) en xilenos (7,5 ml) y se añade 2-fluoro-fenilamina (6,24 ml, 64,6 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 140°C bajo N_2 . Tras agitar durante 6 días, la reacción está completa. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno (1 l) para dar un filtrado naranja. Se concentra el filtrado hasta sequedad y luego se tritura con dietil éter para dar un sólido amarillo brillante.

Se repite la trituración. Se recoge el sólido amarillo para dar 1,08 g (52%) del producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 322 (M-1) detectado.

- 5 *Etapa B: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 8d:* Se convierte éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-benzoico 5b mediante los procedimientos de reducción/ciclación y bromación ya descritos para dar el producto deseado. MS ESI (+) m/z 382, 384 (M+, patrón Br) detectado.

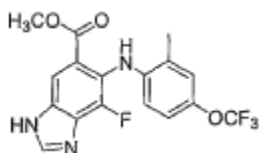
Ejemplo 6



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

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

Ejemplo 7



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

- Etapa A. Éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitrobenzoico 12a:* Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (0,50 g, 2,15 mmol) en xilenos (3 ml) y se añade 2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamina (1,00 g, 5,23 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 140°C bajo N₂. Tras agitar durante 7 días, la reacción es una mezcla de material de partida y producto. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de separación y se añaden dietil éter y disolución acuosa de HCl al 10% y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de dietil éter. Se secan las fases combinadas de dietil éter (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. Se redissuelve el residuo en cloruro de metileno y se hace circular a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno. Se concentra el filtrado a presión reducida para dar un sólido amarillo brillante. Se lava el sólido con dietil éter y se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica adicionalmente el residuo mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno al 100%) para dar 0,39 g (45%) del producto deseado puro como un sólido amarillo. MS APCI (-) m/z 402 (M-1) detectado.
- 20
- 25

- Etapa B. Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 8f:* Se convierte éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-2-(2-metil-4-trifluorometoxi-fenilamino)-5-nitro-benzoico 12a mediante el procedimiento de reducción/ciclación ya descrito para dar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 384 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 382 (M-1) detectado.
- 30

Ejemplo 8

Preparación de hidroxilaminas

Pueden prepararse hidroxilaminas útiles para sintetizar compuestos de la presente invención como sigue

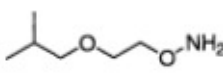
- 35 (i) O-(2-metoxi-etil)-hidroxilamina

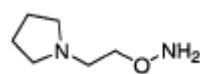
- Etapa A: 2-(2-Metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona:* Se añade DEAD (10 ml, 63 mmol) a una mezcla de 2-metoxietanol (5,0 ml, 63 mmol), PPh₃ (17 g, 63 mmol) y N-hidroxifitalimida (10 g, 62 mmol) en THF (170 ml). Se agita la disolución naranja resultante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, y se filtran los sólidos lavando con CHCl₃. Se concentra el filtrado de nuevo y se filtran los sólidos lavando con CHCl₃. Se repite este proceso hasta que no se forme precipitado. Se recrystalizan los sólidos amarillentos finales en EtOH para dar el producto deseado (7,7 g, 55%).
- 40

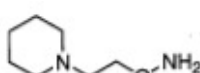
Etapa B: O-(2-Metoxi-etil)-hidroxilamina: A una disolución de 2-(2-metoxi-etoxi)-isoindol-1,3-diona (7,7 g, 35 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se le añade metilhidrazina (2,0 ml, 36 mmol). Se agita la disolución resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separan por filtración los sólidos blancos. Se separa por

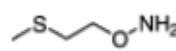
destilación con cuidado el disolvente a presión reducida, luego se destila el concentrado a vacío (20 torr, 57-58°C) para dar el producto deseado (2,2 g, 68%).

(ii) Se preparan las siguientes hidroxilaminas tal como se describe anteriormente usando los alcoholes apropiados. Se purifican los productos intermedios de isoindol-1,3-dionas mediante cromatografía ultrarrápida.

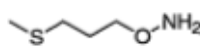
5  Se usa O-(2-isobutoxi-etil)-hidroxilamina directamente sin purificación.

 Se usa O-(2-pirrolidin-1-il-etil)-hidroxilamina directamente sin purificación.

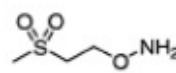
 Se purifica O-(2-piperidin-1-il-etil)-hidroxilamina mediante destilación de Kugelrohr (temperatura de la cámara 140°C, 1 torr).

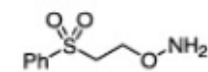
 Se purifica O-(2-metilsulfanil-etil)-hidroxilamina mediante destilación a vacío (76-78°C, 20 torr).

10  Se usa O-(2-fenilsulfanil-etil)-hidroxilamina directamente sin purificación.


 Se usa O-(3-metilsulfanil-propil)-hidroxilamina directamente sin purificación.

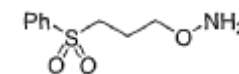
(iii) Se preparan las siguientes hidroxilaminas a partir de la isoindol-1,3-diona apropiada mediante oxidación usando oxone (*Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1287), y luego desprotección tal como se describe anteriormente.

 Se usa O-(2-metanosulfonil-etil)-hidroxilamina directamente sin purificación.

15  Se purifica O-(2-bencenosulfonil-etil)-hidroxilamina mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH₂Cl₂ al 1%).

 Se usa O-(3-metanosulfonil-propil)-hidroxilamina directamente sin purificación.

20  Se prepara O-(3-fenilsulfanil-propil)-hidroxilamina a partir de PhSCH₂CH₂CH₂Br y N-hidroxiftalimida mediante el procedimiento de la patente WO 00/18790 y luego se desprotege mediante el procedimiento descrito anteriormente y se usa directamente sin purificación.

(iv)  Se prepara O-(3-bencenosulfonil-propil)-hidroxilamina a partir de la isoindol-1,3-diona anterior a través de su oxidación con oxone seguido por desprotección tal como se describe anteriormente y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH en CH₂Cl₂ al 2%).

(v) Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina

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

30 **Etapa B: Éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico:** A una disolución de hidrobromuro de O-(2-bromo-etil)-hidroxilamina (100 mg, 0,45 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (110 mg, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente se le añade Et₃N (0,08 ml, 0,56 mmol). Se agita la suspensión resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con HCl acuoso 1 N y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂ al 100%) para dar el producto deseado (81 mg, 75%).

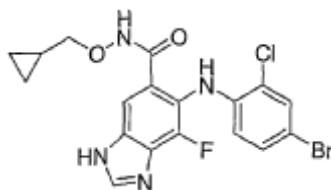
Etapa C: Éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico: A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-etoxi)-carbámico (252 mg, 1,05 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añade morfolina (0,14 ml, 1,6 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 7 horas a 50°C. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH₂Cl₂ al 2%) para dar el producto deseado (118 mg, 46%): MS APCI (+) m/z 247 detectado.

Etapa D: Dihidrocloruro de O-(2-morfolin-4-il-etil)-hidroxilamina: A una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-morfolin-4-il-etoxi)-carbámico (118 mg, 0,48 mmol) en MeOH (1 ml) se le añade disolución de HCl en dioxano 4 M (2,4 ml, 9,60 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la disolución resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de HCl adicional (2,4 ml) se sigue agitando durante 4 horas, se concentra la mezcla de reacción a vacío para dar sólidos amarillos (82 mg, 78%).

(vi) Se preparan los productos intermedios de isoindol-1,3-diona de las siguientes hidroxilaminas a partir del haluro de alquilo y N-hidroxifalimida apropiados mediante el procedimiento descrito en *J. Heterocyclic Chem.*, 2000, 37, 827-830. Se desprotegen las isoindol-1,3-dionas mediante el procedimiento descrito anteriormente: O-but-3-enil-hidroxilamina; O-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-hidroxilamina; O-(3-metoxi-propil)-hidroxilamina; y O-(3-benciloxi-propil)-hidroxilamina.

(vii) Se preparan las siguientes hidroxilaminas tal como se describe en el documento WO 02/06213: O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina; 2-aminoxil-2-metil-propan-1-ol; 1-aminoxil-2-metil-propan-2-ol; 3-aminoxil-propan-1-ol; y éster terc-butílico del ácido (2-aminoxil-etil)metil-carbámico.

Ejemplo 9



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

Etapa A: Éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico 5b: Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2,3-difluoro-5-nitro-benzoico 4 (2,00 g, 8,62 mmol) en xilenos (15 ml) y se añade 2-cloroanilina (9,06 ml, 86,15 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 140°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras 6 días, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. Se lava la mezcla de reacción con agua, disolución de HCl al 10% y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. Se tritura el producto bruto con dietil éter, dos veces, para dar 0,35 g (12%) de producto deseado puro como un sólido parduzco.

Etapa B: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico 6a: Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-5-nitro-benzoico 5b (0,30 g, 0,88 mmol) en AcOH (5 ml) y se añade polvo de zinc (0,29 g, 4,42 mmol). Tras 15 minutos, la reacción está completa. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtra a través de Celite. Se lava el filtrado con agua, NaHCO₃ saturado, K₂CO₃ al 10% y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para dar 0,13 g (48%) de producto deseado puro como una espuma marrón blanquecina.

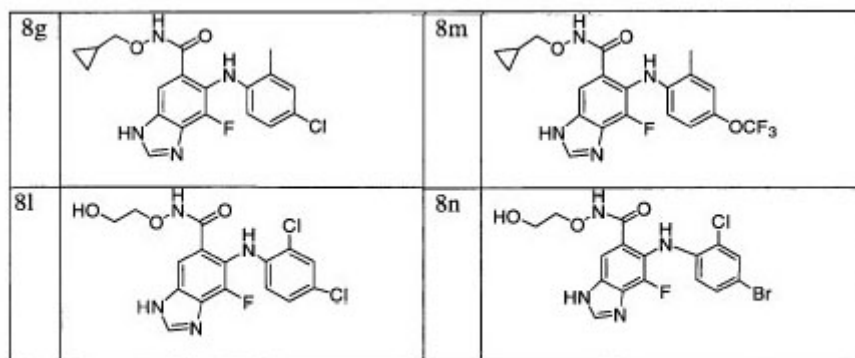
Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7b: Se suspende éster metílico del ácido 4,5-diamino-2-(2-cloro-fenilamino)-3-fluoro-benzoico 6a (0,125 g, 0,404 mmol) en EtOH (2 ml) y se añade acetato de formamidina (63 mg, 0,605 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo. Tras 16 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, NaHCO₃ saturado, K₂CO₃ al 10% y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para dar 0,109 g (85%) de producto deseado puro.

Etapa D: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b: Se disuelve éster metílico del ácido 6-(2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7b (55 mg, 0,172 mmol) en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se enfría hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade TsOH·H₂O (49 mg, 0,258 mmol) seguido por NBS (31 mg, 0,174 mmol). Tras 10 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C y luego, 2 horas después se calienta hasta temperatura ambiente. Tras 16 horas, se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de Na₂S₂O₃ al 10% y se diluye con acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. Se tritura el producto bruto con cloruro de metileno para dar 58 mg (85%) de producto deseado puro como un sólido tostado.

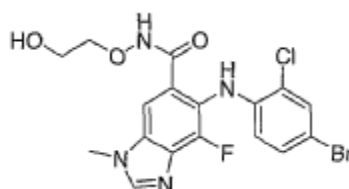
Etapa E: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10: Se suspende éster

metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b (58 mg, 0,146 mmol) en EtOH (2 ml) y se añade 1 ml de NaOH 2 N. Tras 16 horas, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, agua y disolución de HCl al 10%. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La trituración con MeOH da 22 mg (39%) de producto deseado puro.

- 5 **Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11b):** Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10b (22 mg, 0,057 mmol) en DMF (1 ml) y se añade HOBt (9 mg, 0,062 mmol) seguido por trietilamina (18 µl, 0,132 mmol). Se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (8 mg, 0,062 mmol) seguido por EDCI (14 mg, 0,074 mmol). Tras 16 horas, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con NH₄Cl saturado, salmuera, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a presión reducida para dar 23 mg (89%) de producto deseado puro. MS APCI (+) *m/z* 455, 453 (M+, patrón Br) detectado; MS APCI (-) *m/z* 453, 451 (M-, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -132,95 (s).
- 15 Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 1 y en este ejemplo 9 usando el ácido carboxílico apropiado y la hidroxilamina apropiada:



Ejemplo 10



- 20 **(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29c)**

Etapa A. Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a y éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico: Se agita una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b (150 mg, 0,38 mmol), yodometano (28 µl, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a 75°C durante una hora. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava con carbonato de potasio acuoso saturado (2x), salmuera, y se seca (Na₂SO₄). La cromatografía ultrarrápida en columna (cloruro de metileno/acetato de etilo 20:1) proporciona 56 mg (36%) del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a más móvil como un sólido blanco. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CD₃OD) -133,5 (s). MS APCI (+) *m/z* 412, 414 (M+, patrón Br) detectado. También se aíslan 54 mg (35%) de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico como un sólido blanco. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CD₃OD) -139,9 (s). MS APCI (+) *m/z* 412, 414 (M+, patrón Br) detectado.

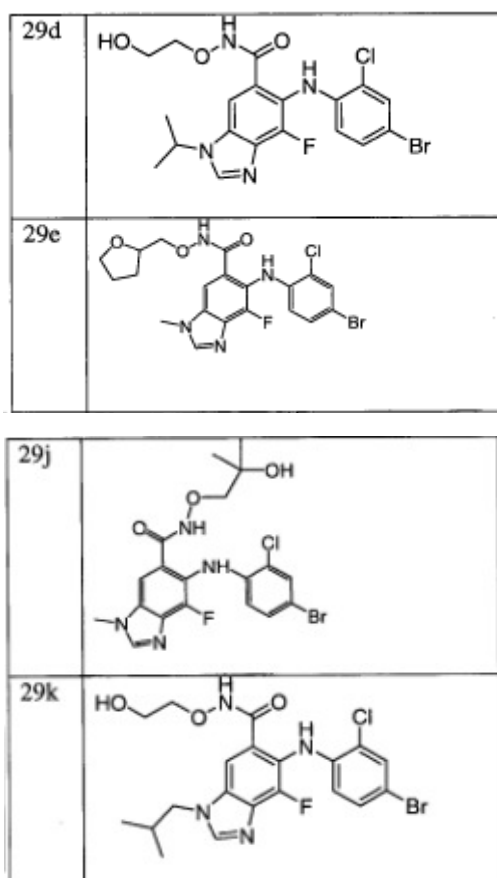
Etapa B. Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10c: Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 9a (56 mg, 0,14 mmol) en THF/agua 2:1 (3 ml) y se añade NaOH (0,55 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,55 mmol). Tras agitar durante dos horas se reduce la reacción a una cuarta parte del volumen inicial mediante evaporación en rotavapor y se diluye el resto hasta 50 ml con agua. Se acidifica la disolución acuosa hasta pH 2 mediante la adición de HCl acuoso 1,0 M y se extrae con tetrahidrofurano/acetato de etilo 1:1 (3x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para proporcionar 43 mg (79%) de ácido carboxílico puro como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 397, 398

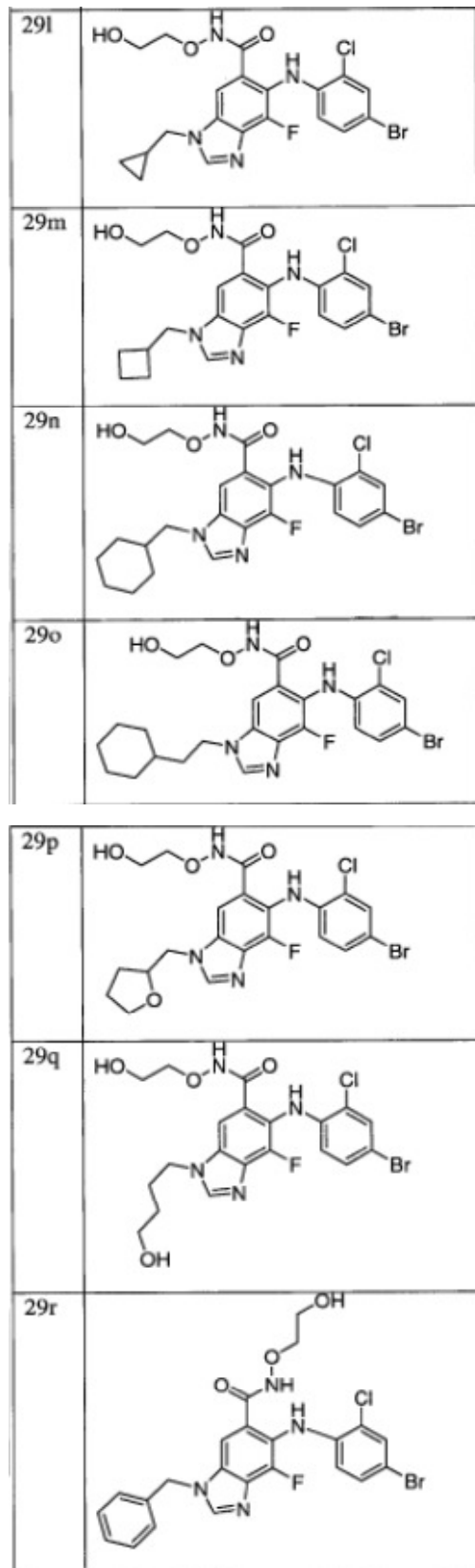
(M+, patrón Br) detectado.

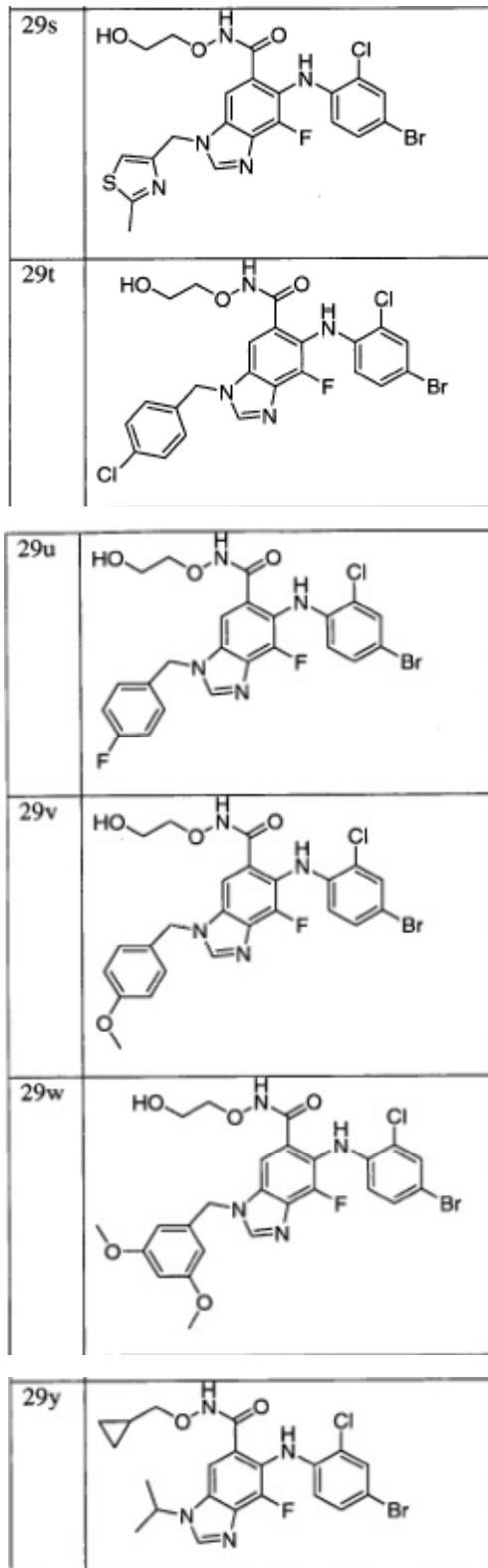
- 5 **Etapa C: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29a:** Se disuelven ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10c (2,00 g, 5,0 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,776 g, 7,5 mmol), HOBt (0,88 g, 6,5 mmol), trietilamina (1,61 ml, 2,3 mmol) y EDCI (1,3 g, 6,5 mmol) en dimetilformamida (52 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava con agua (3x), carbonato de potasio saturado (2x), cloruro de amonio saturado (2x), salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar un sólido de color hueso. La trituración del sólido con dietil éter proporciona 2,18 g (90%) de producto deseado como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 483, 485 (M+, patrón Br) detectado.
- 10 **Etapa D: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29c:** Se añade ácido clorhídrico (14 ml, disolución acuosa 1,0 M, 14 mmol) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29a (2,18 g, 4,50 mmol) en etanol (50 ml) y se deja agitar la mezcla de reacción durante 24 horas. Se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad mediante evaporación en rotavapor y se reparten los sólidos entre acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 y carbonato de potasio saturado. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo/tetrahidrofurano 3:1 (3x), se secan los compuestos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentra para proporcionar 2,11 g (100%) de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 457, 459 (M+, patrón Br) detectado. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, MeOH-d₄) -133,68 (s).
- 20

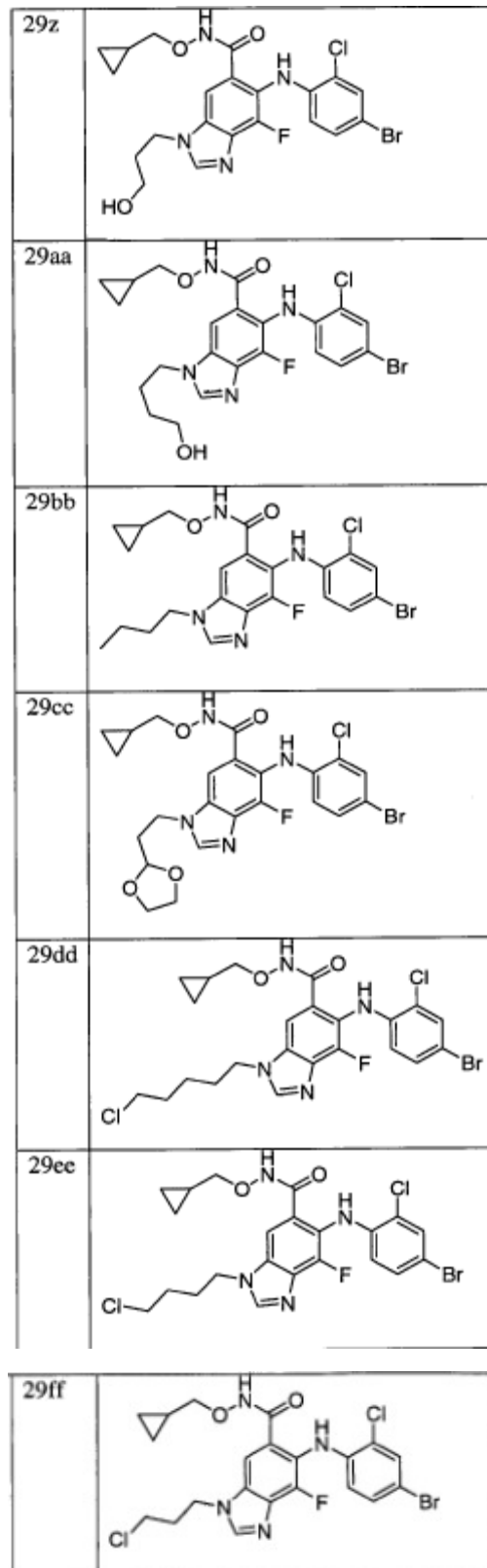
Ejemplo 11

Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando éster metílico 8b y el agente alquilante apropiado (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C):

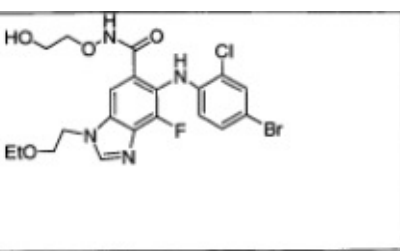
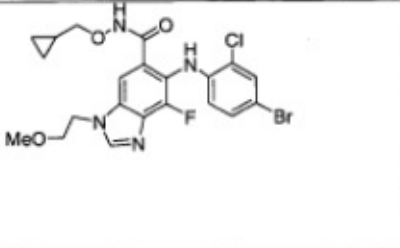
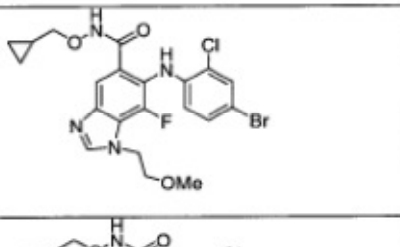
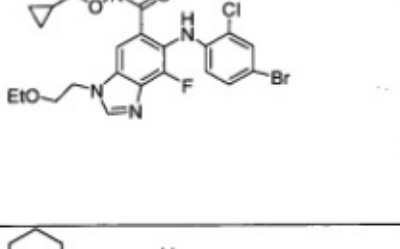
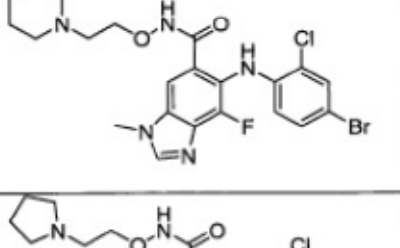
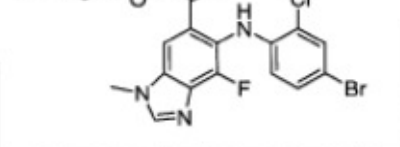




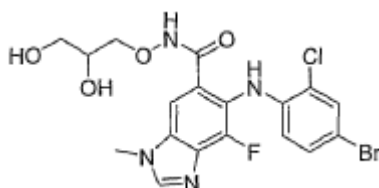




29gg	
29hh	
29ii	
29jj	
29xx	
29yy	
29zz	
29aaa	

29bbb	
29ccc	
29ddd	
29eee	
29fff	
29ggg	

Ejemplo 12

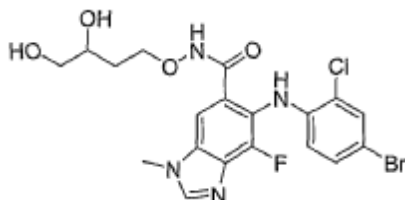


5 (2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29hhh)

A una disolución de aliloxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29tt (20 mg, 0,04 mmol) en 0,50 ml de tetrahidrofurano/agua 4:1 se le añade OsO₄ (41 µl, disolución

- 0,054 M en *t*-BuOH, 0,002 mmol) seguido por NMO (7 mg, 0,06 mmol). Se agita la disolución a temperatura ambiente durante ocho horas, tiempo tras el cual el análisis de HPLC mostró conversión completa al producto. Luego se agita la disolución con NaHSO₃ saturado y se diluye con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄). La purificación mediante FCC (DCM -> DCM/MeOH 20:1) proporciona 16 mg de producto deseado como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 487, 489 (M+, patrón Br) detectado.

Ejemplo 13

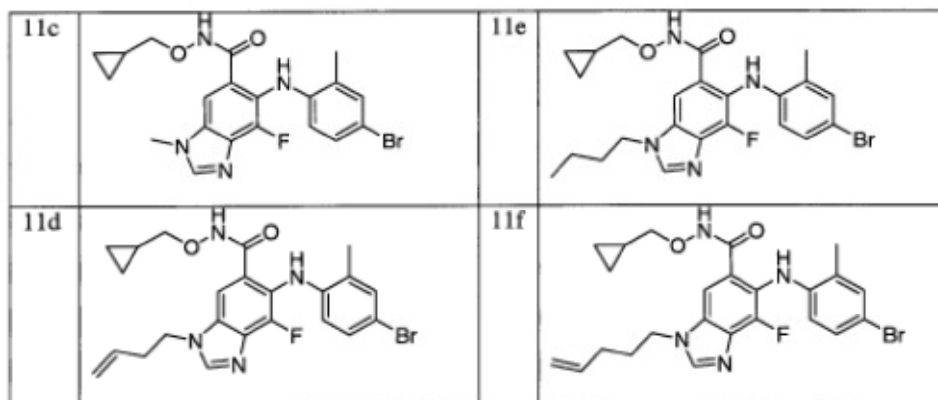


(3,4-Dihidroxi-butoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (29iii)

- 10 Se somete but-3-eniloxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico 29uu al método de dihidroxilación descrito en el ejemplo 12. MS APCI (+) *m/z* 501, 503 (M+, patrón Br) detectado.

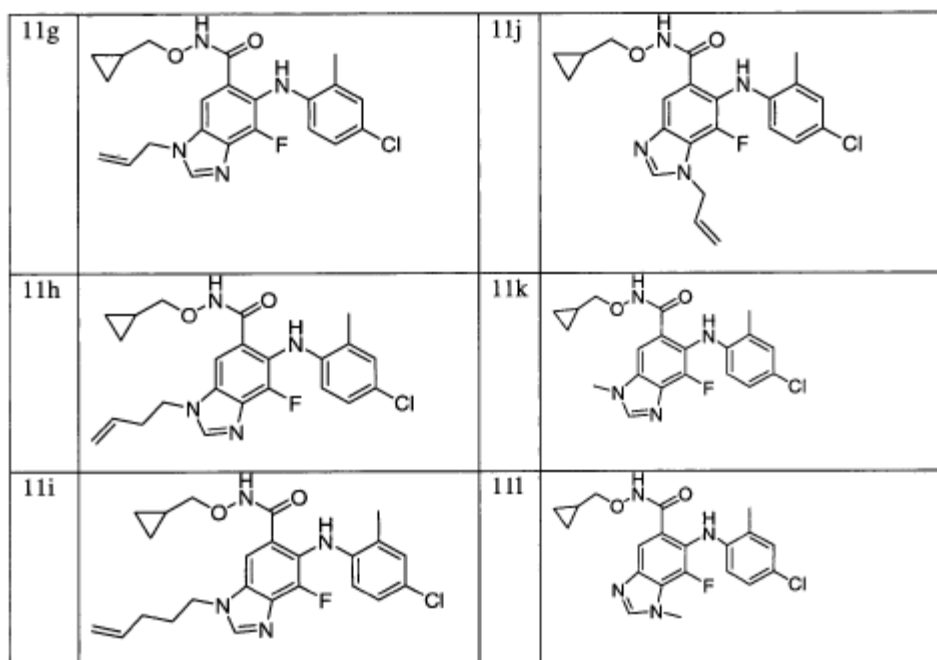
Ejemplo 15

- 15 Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando éster metílico 8a y el agente alquilante apropiado (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C):



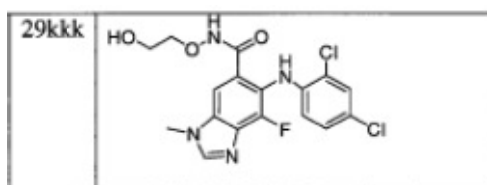
Ejemplo 16

Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando éster metílico 8e y el agente alquilante apropiado (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C):



Ejemplo 17

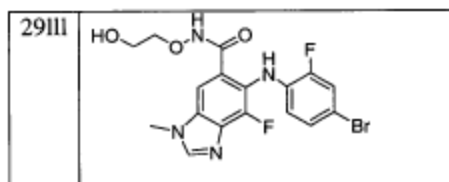
Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando éster metílico 8c y el agente alquilante apropiado (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C):



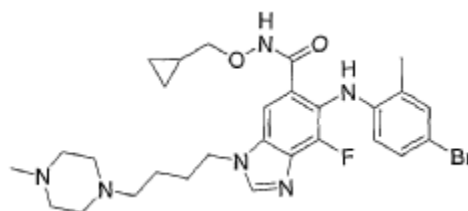
5

Ejemplo 18

Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 10 usando éster metílico 8d y el agente alquilante apropiado (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C):



10 Ejemplo 19



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

15 Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 9b: Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-metilfenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 8a (0,915 g, 2,419 mmol) en DMF (18 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden bromopenteno

(0,430 ml, 3,629 mmol) y K_2CO_3 (0,502 g, 3,629 mmol) y se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C. Tras 1 hora, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vierte en 100 ml de acetato de etilo:dielil éter 1:1. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. Se separan los productos alquilados N3 y N1 mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluida con cloruro de metileno:acetato de etilo 20:1. Se obtiene la separación completa de los isómeros mediante la realización de dos separaciones cromatográficas. El producto de R_f mayor es el producto N3 9b, mientras que el producto de R_f menor es el producto N1. La recuperación del producto N3 9b es de 0,415 g (38%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1, patrón Br) detectado. La recuperación del producto N1 fue de 0,486 g (45%): LC/MS ESI (+) m/z 448, 446 (M+1, patrón Br) detectado.

5
10 *Etapa B: Ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10d:* Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 9b en THF:MeOH 1:1 (10 ml) y se añade disolución de NaOH 1 N (2,3 ml). Tras 5 horas, se retiran los disolventes orgánicos a presión reducida y se diluye el residuo con agua y 100 ml de THF:acetato de etilo 1:1. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4) y se concentran a presión reducida para dar 0,39 g (100%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo claro.

15
20 *Etapa C: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11f:* Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10d (0,390 g, 0,902 mmol) en THF:cloruro de metileno 1:1 (6 ml) y se añade base de Hunig (0,346 ml, 1,985 mmol) seguido por PyBOP (0,563 g, 1,083 mmol). Tras 10 minutos, se añade hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina (0,134 g, 1,083 mmol). Tras 16 horas, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava con HCl 0,1 N, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo amarillo bruto mediante FCC eluida con acetato de etilo para dar 0,315 g (70%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 503, 501 (M+1, patrón Br) detectado.

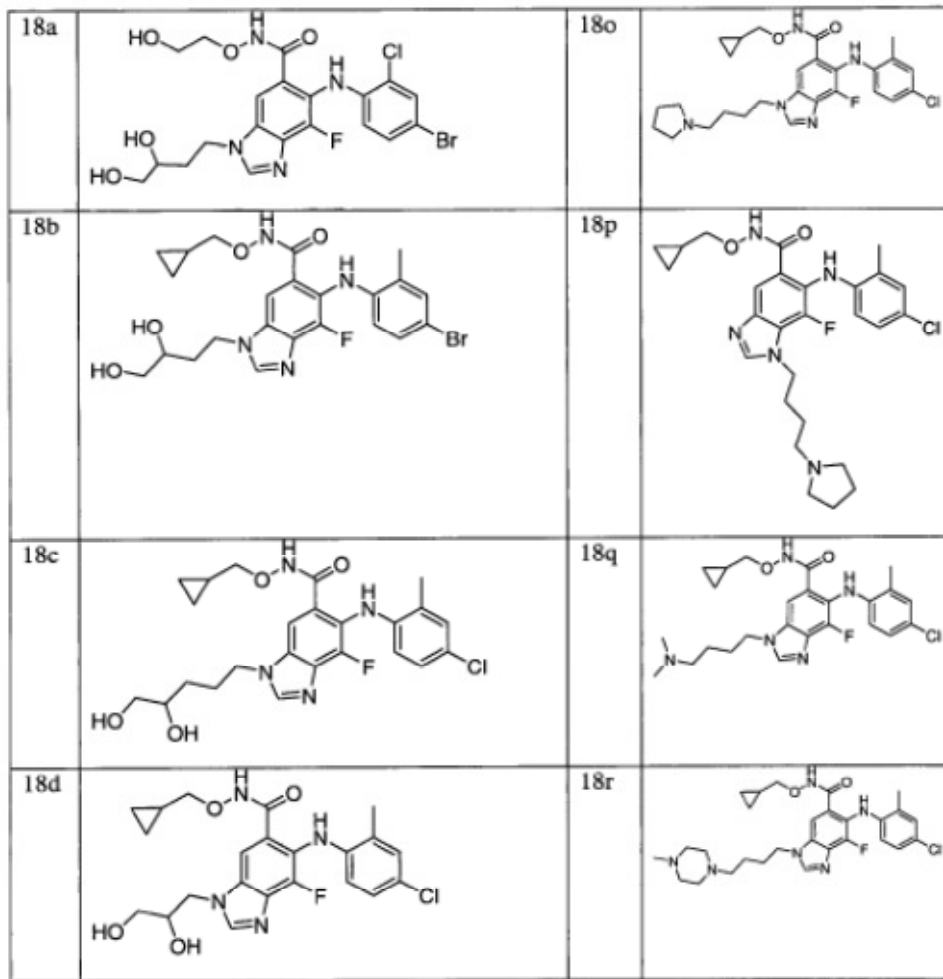
25
30 *Etapa D: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11m:* Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-pent-4-enil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11f (0,307 g, 0,612 mmol) en THF:agua 4:1 (8 ml) y luego se añaden 1,134 ml (0,061 mmol) de una disolución 0,054 M de OsO_4 en *t-BuOH*, seguido por NMO (0,093 g, 0,796 mmol). Tras 5 horas, se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de disolución de $NaHS_2O_3$ al 10%. Tras 10 minutos, se filtra la mezcla de reacción a través de Celite enjuagando con acetato de etilo y cloruro de metileno. Se diluye el filtrado con acetato de etilo y se lava con HCl 0,01 N, y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto bruto mediante FCC eluida con acetato de etilo:MeOH 9:1 para dar 0,244 g (74%) de producto deseado puro.

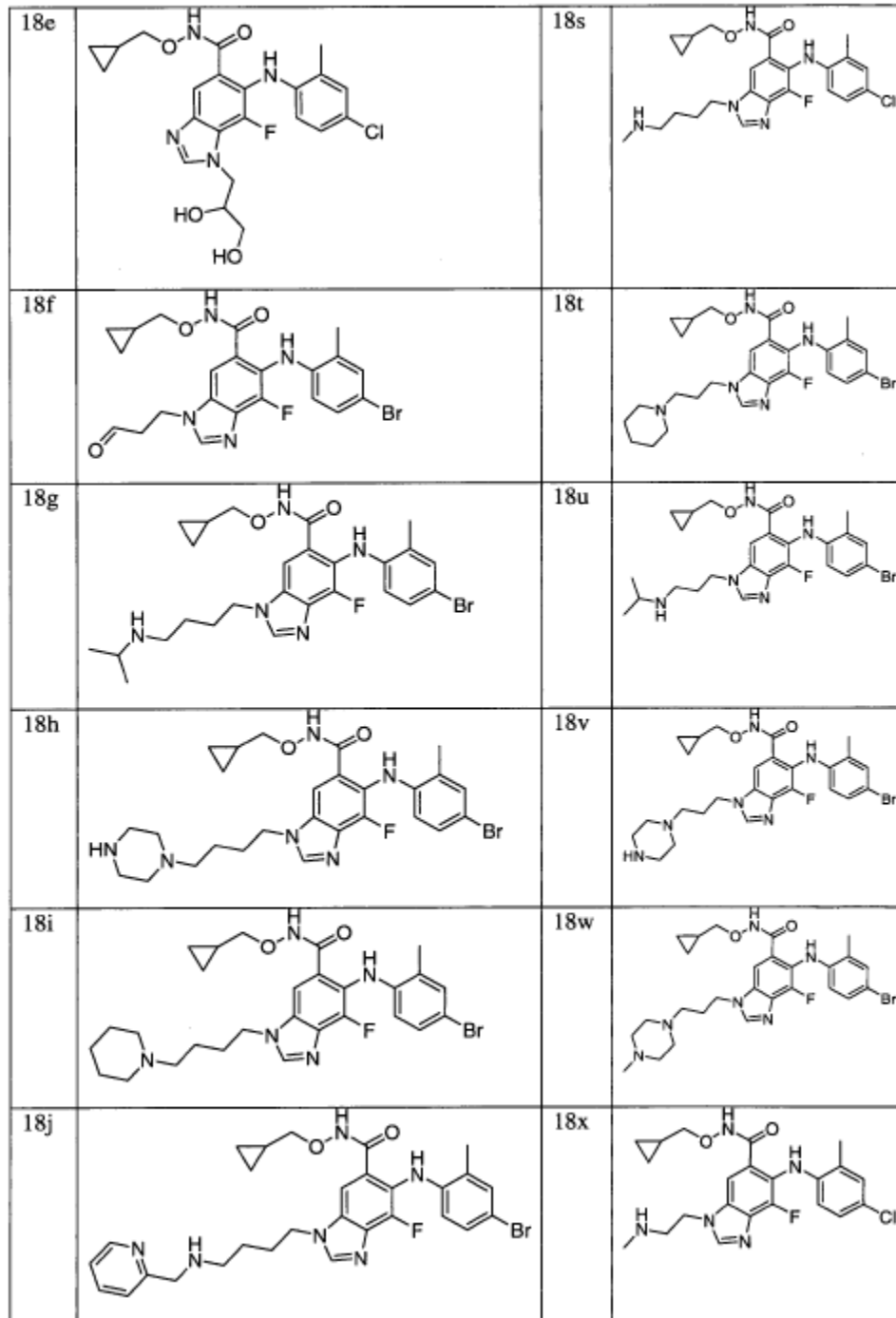
35
40 *Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11n:* A una mezcla de ciclopropilmetoxi-amida del ácido de 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-3-(4,5-dihidroxi-pentil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11m (0,244 g, 0,456 mmol), THF (5 ml) y tampón fosfato a pH 7 (3 ml) se le añade peryodato de sodio (0,195 g, 0,911 mmol). Tras 16 horas, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava con $NaHCO_3$, y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar un sólido naranja. La purificación mediante FCC eluida con cloruro de metileno:MeOH 4:1 da 0,189 g (82%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: MS APCI (+) m/z 505, 503 (M+1, patrón Br) detectado; MS APCI (-) m/z 503, 501 (M-1, patrón Br) detectado.

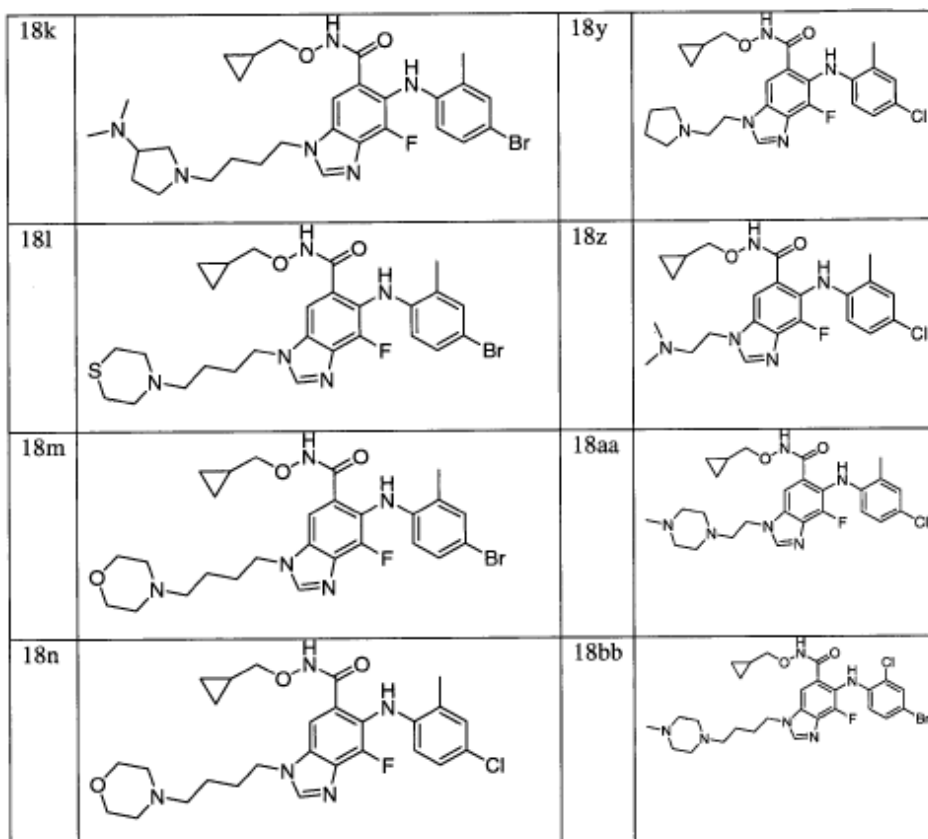
45
50 *Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11o:* Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-oxo-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11n (15 mg, 0,030 mmol) en MeCN (500 μ l) y se añade metilpiperazina (10 μ l, 0,089 mmol) seguido por AcOH (5 μ l, 0,089 mmol). Tras 5 minutos, se añade triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (12 mg, 0,045 mmol). Tras 5 minutos, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava con $NaHCO_3$ y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar 12 mg (69%) de producto deseado puro como un sólido blanco. MS APCI (-) m/z 587, 585 (M-1, patrón Br) detectado; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,1 (singlete ancho, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (quin, 2H), 1,55 (quin, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,50 (qt, 2H), 0,22 (qt, 2H).

Ejemplo 20

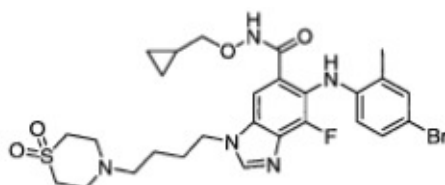
Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 19 usando el bencimidazol sustituido con alquenilo apropiado y la amina apropiada en la aminación reductora (etapa F):





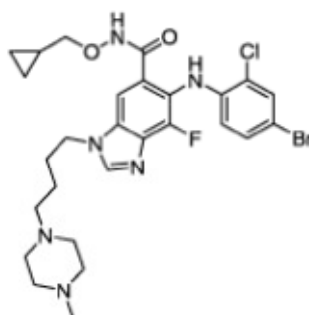


Ejemplo 21

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

A una disolución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(4-tiomorfolin-4-il-butil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 18l (8 mg, 0,014 mmol) en agua/acetona/MeOH 1:1:1 (1 ml) se le añade NMO (1,6 mg, 0,014 mmol) y tetraóxido de osmio (250 μ l, disolución 0,054 M en t-BuOH, 0,014 mmol). Tras agitar durante 24 horas, se diluye la disolución con tiosulfato de sodio saturado, se agita durante 10 minutos y se diluye con acetato de etilo. Se lava la disolución con salmuera (2x), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar un sólido gris. La FCC (diclorometano/metanol 10:1) proporciona 6 mg (71%) de producto deseado como un sólido de color hueso. MS ESI (+) m/z 622, 624 (M^+ , patrón Br) detectado.

Ejemplo 22

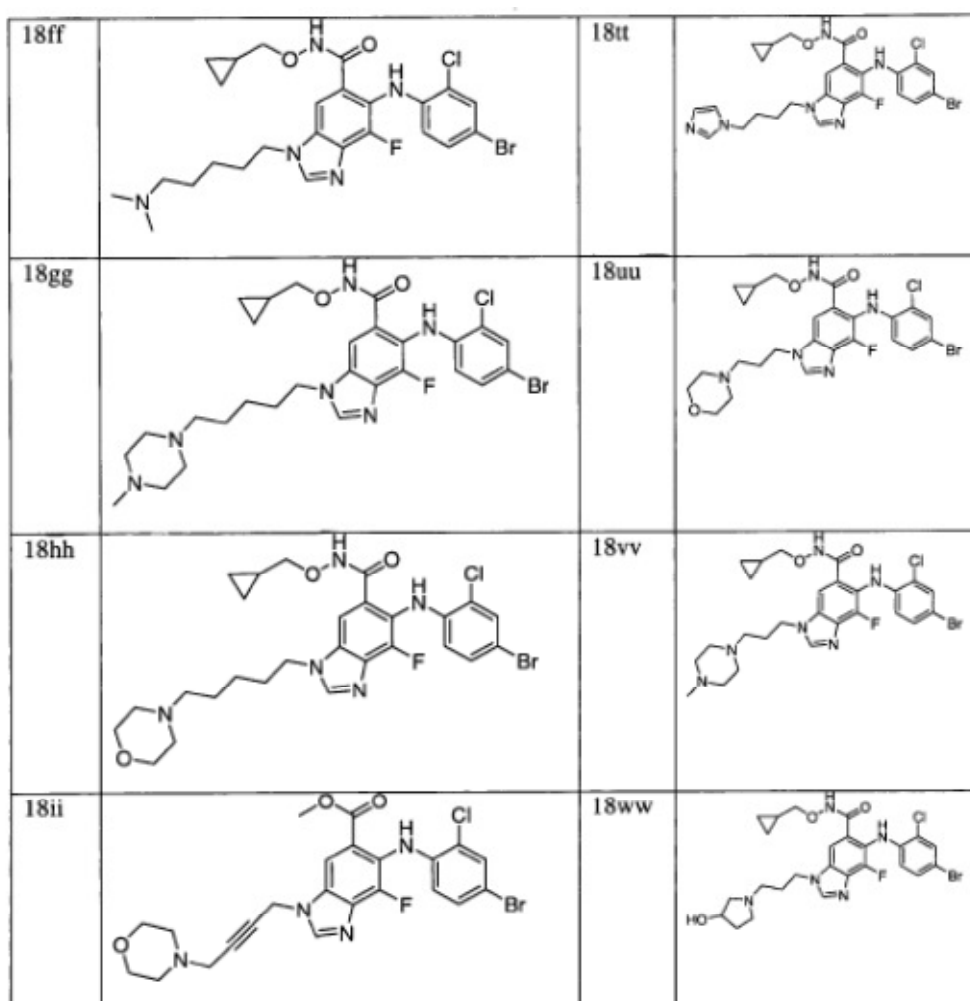


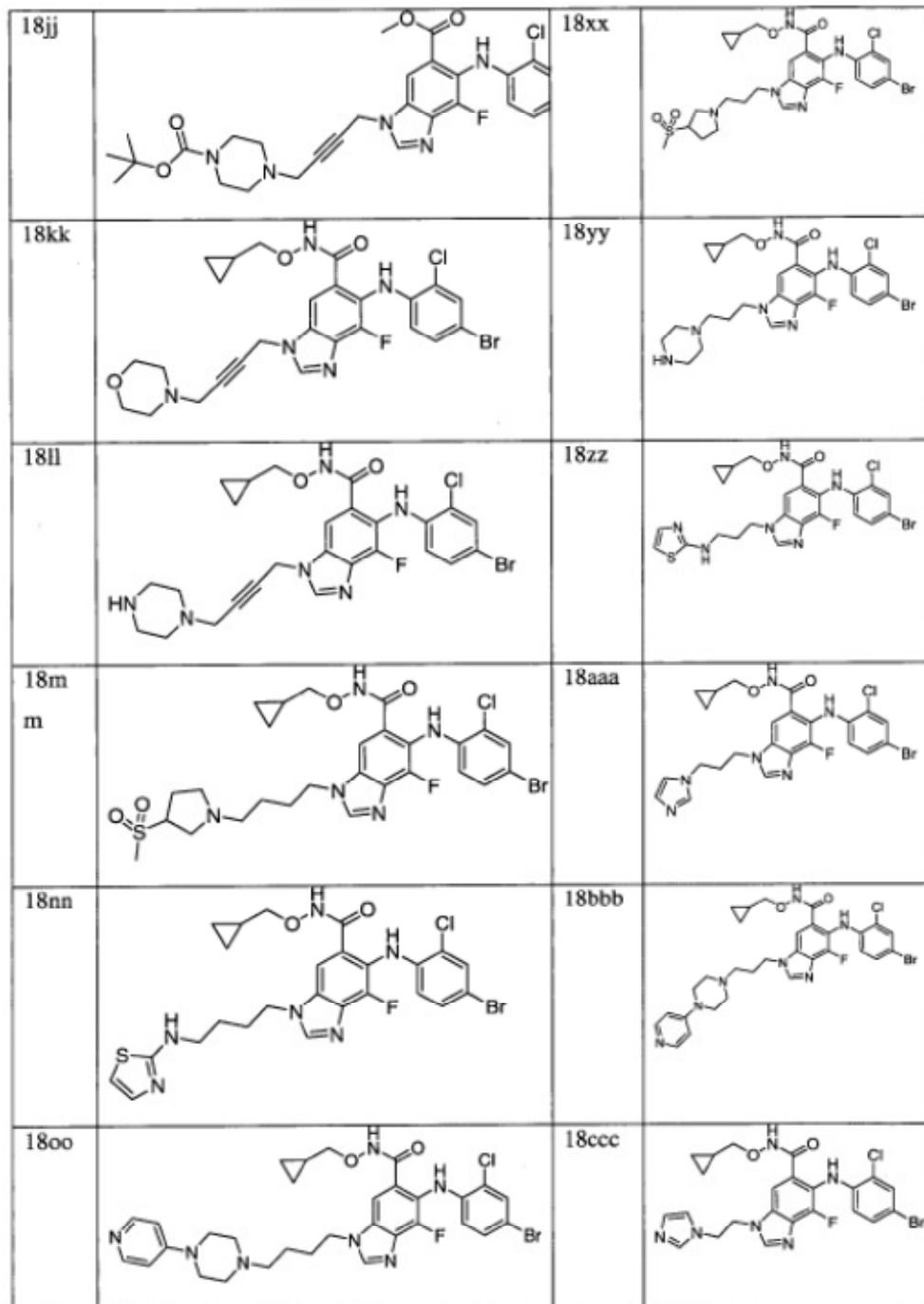
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (18dd)

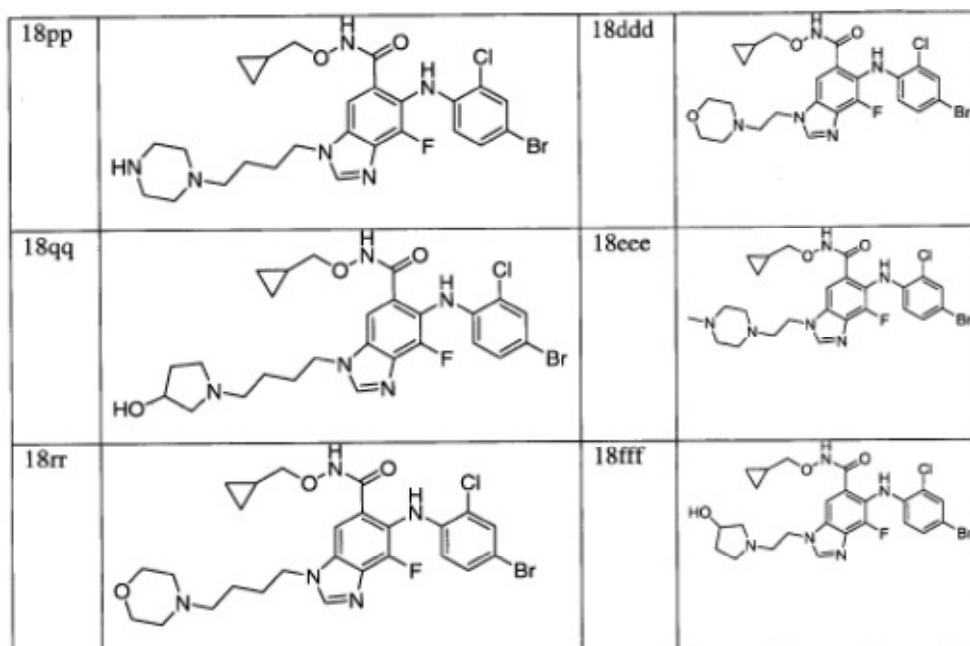
Se agita una disolución de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(4-cloro-butil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 18ee (10 mg, 0,018 mmol), yoduro de sodio (14 mg, 0,092 mmol) y 1-metil-piperazina (10 μ l, 0,092 mmol) a 85°C durante tres horas. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava tres veces con agua, se lava dos veces con carbonato de potasio acuoso saturado, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida para dar un aceite amarillo. La cromatografía ultrarrápida en columna (diclorometano/metanol 1:1 seguido por metanol seguido por metanol/trietilamina 20:1) da producto limpio (8 mg, 72%) como una espuma de color hueso. MS ESI (+) m/z 607, 609 (M^+ , patrón Br) detectado. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,45 (ancho, 8H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,22 (d, 2H).

Ejemplo 23

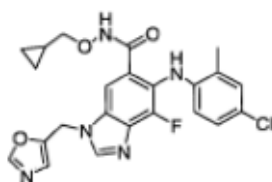
Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 22, usando una amina y cloruro de alquilo primario apropiados.







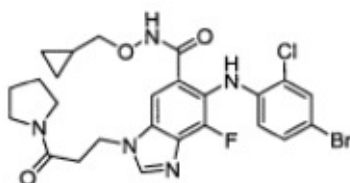
Ejemplo 24



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

Se disuelve ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-oxo-etil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,020 g, 0,046 mmol) en metanol (2 ml). Se añaden carbonato de potasio (0,013 g, 0,093 mmol) y 1-isocianometanosulfonil-4-metil-benceno (0,010 g, 0,051 mmol). Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas bajo N₂, luego se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se vierte en un embudo de separación y se lava con agua y salmuera. Se vuelven a extraer las fases acuosas combinadas con acetato de etilo (2x). Se secan las fases de acetato de etilo combinadas (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,011 g (50%) del producto deseado. MS APCI (+) *m/z* 470, 472 (M⁺, patrón Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s. a., 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,11 (s. a., 1H), 5,45 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,20 (m, 2H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) -134,54 (s).

Ejemplo 25



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

Etapas A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico: Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 8b (0,50 g, 1,25 mmol) en DMF (8 ml) bajo N₂ y se añade K₂CO₃ (0,26 g, 1,88 mmol) seguido por acrilato de t-butilo (1,84 ml, 12,54 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 90°C con agitación.

Tras 4 horas, se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua (3x) y salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluida con cloruro de metileno:acetato de etilo 19:1 da 0,41 g (62%) de producto deseado.

- 5 **Etapa B: Sal de TFA del éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico:** Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,050 g, 0,095 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) y se añade TFA (0,5 ml). Tras 45 minutos, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad para dar 0,49 g (88%) de producto deseado: LC/MS ESI (+) m/z 472, 470 (M^+ , patrón Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 2,89 (t, 2H).

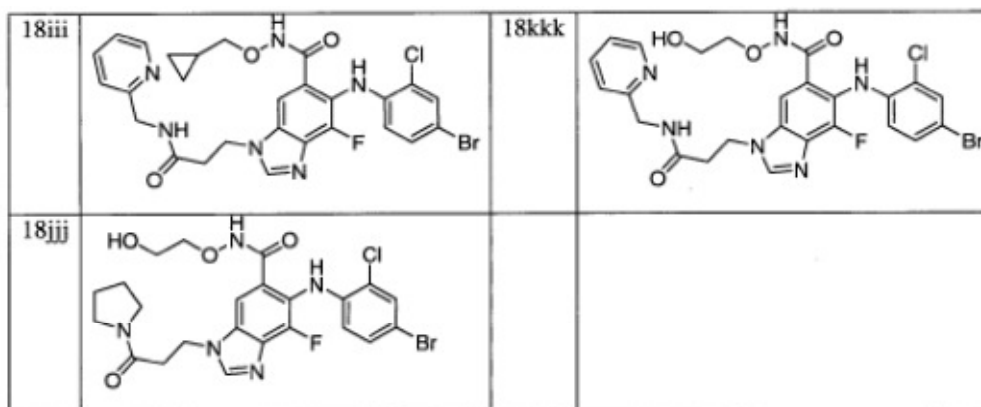
- 15 **Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico:** A una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3-(2-carboxi-etil)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,13 mmol) en DMF (1,8 ml) se le añaden HOBt- H_2O (24 mg, 0,16 mmol), Et_3N (0,043 ml, 0,31 mmol), pirrolidina (0,011 ml, 0,13 mmol) y EDCI (34 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la disolución amarilla resultante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y agua, se lava con NH_4Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO_3 acuoso saturado, y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH_2Cl_2 al 3%) para dar 45 mg (67%) del producto deseado: MS APCI (+) m/z 523, 525 (M^+ , patrón Br) detectado.

- 20 **Etapa D: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico:** A una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (41 mg, 0,079 mmol) en THF/ H_2O (1,5 ml/0,75 ml) se le añaden 0,20 ml (0,20 mmol) de LiOH acuoso 1 N a temperatura ambiente. Se agita la disolución resultante 16 horas. Se acidifica la mezcla de reacción con HCl acuoso 1 N (aproximadamente pH de 2 a 3) y se diluye con EtOAc. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar un producto bruto (42 mg) que se usa directamente sin purificación adicional.

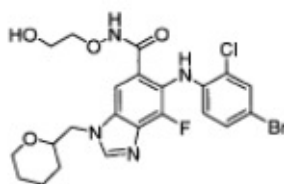
- 30 **Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 18hhh:** Se prepara el compuesto del título a partir de ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico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

35 Ejemplo 26

Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 25 usando éster metílico 8b y las aminas apropiadas:



Ejemplo 27



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

5 *Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11q:* Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 8b (0,25 g, 0,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añaden 2-bromometil-tetrahidropirano (0,34 g, 1,88 mmol) y carbonato de potasio (0,26 g, 1,88 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 12 horas bajo N₂. Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de separación, se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava la fase de acetato de etilo con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo sólido resultante con dietil éter para dar un sólido amarillo pálido (regioisómero N3 mediante RMN) y un filtrado amarillo (mezcla de regioisómeros N1 y N3 mediante RMN). Se recogen los sólidos y se lavan con dietil éter para dar 0,12 g (37%) del producto regioisomérico N3 puro deseado como un sólido amarillo pálido. MS ESI (+) *m/z* 496, 498 (M⁺, patrón Br) detectado.

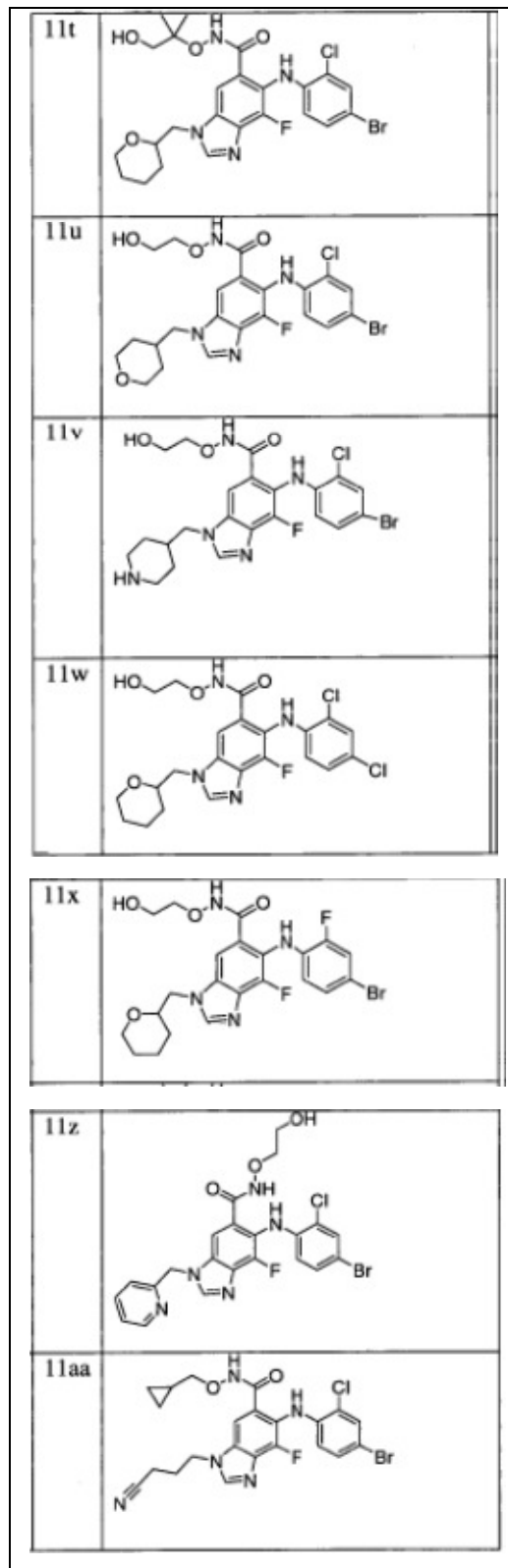
15 *Etapa B: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11r:* Se suspende éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11q en tetrahidrofurano/agua 4:1 (2,5 ml) y se añade LiOH acuoso 1 M (2,5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción es homogénea y la reacción está completa. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C, se diluye con agua y se añade gota a gota HCl acuoso 2 M hasta que el pH de la disolución es 1-2, momento en el que se convierte en una suspensión. Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de separación y se diluye con acetato de etilo/tetrahidrofurano y agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 0,11 g (100%) del producto deseado puro como un sólido blanco. MS ESI (+) *m/z* 482, 484 (M⁺, patrón Br) detectado.

25 *Etapa C: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11s:* Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11r (0,11 g, 0,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añaden HOBT (0,037 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,094 ml, 0,68 mmol). Luego se añaden O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,028 g, 0,27 mmol) y EDCI (0,056 g, 0,29 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo N₂ hasta que la HPLC muestra que la reacción está completa (2-3 días). Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de separación, se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava sucesivamente la fase de acetato de etilo con NH₄Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x) y salmuera (1x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Se purifica el sólido resultante mediante FCC (eluida con cloruro de metileno:metanol 15:1) para dar 0,039 g (79%) del producto deseado puro como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 567, 569 (M⁺, patrón Br) detectado.

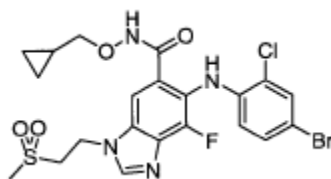
35 *Etapa D: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11p:* (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11s (0,039 g, 0,068 mmol) se disuelve en etanol (2 ml) y se añade HCl acuoso 2 M (200 µl). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluye la mezcla de reacción con agua y luego se neutraliza con NaOH acuoso 2 M (aproximadamente 200 µl) hasta pH 7 y se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera en un embudo de separación y se separan las fases. Se seca la fase de acetato de etilo (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar 0,034 g (91%) del producto deseado puro como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 541, 543 (M⁺, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,40 (dd, A de patrón ABX, 1H), 4,28 (dd, B de patrón ABX, 1H), 3,92 (m, X de patrón ABX, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, CD₃OD) -134,87 (s).

Ejemplo 28

Se preparan los siguientes compuestos mediante métodos similares a los descritos en el ejemplo 27 usando el éster metílico y agente alquilante apropiados (etapa A) y la hidroxilamina apropiada (etapa C).



Ejemplo 29



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

5 *Etapa A: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11cc:* Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8b (1,55 g, 3,89 mmol) en 15 ml de DMF bajo N₂. Se añade K₂CO₃ (0,70 g, 5,06 mmol) seguido por metilvinilsulfona (0,41 ml, 4,67 mmol). Tras agitar 16 horas a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (3x) y salmuera. Se extraen los lavados acuosos combinados con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentra a presión reducida. La purificación disolviendo el residuo en cloruro de metileno y precipitando con dietil éter, repetida varias veces, da 1,16 g (59%) de producto deseado puro como un sólido amarillo: MS APCI (+) *m/z* 506, 504 (M⁺, patrón Br) y 400, 398 (M⁻ - metiletilsulfona, patrón Br).

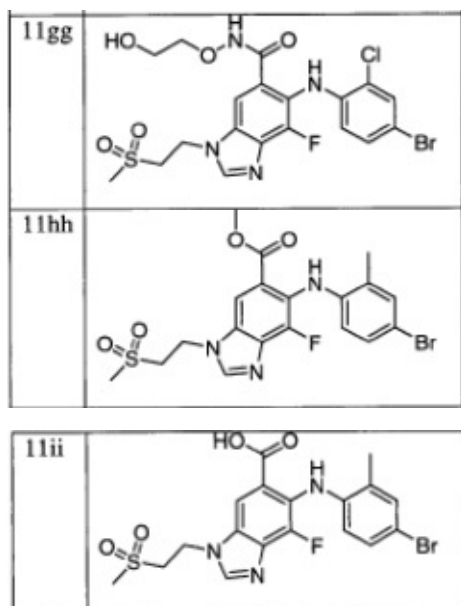
10

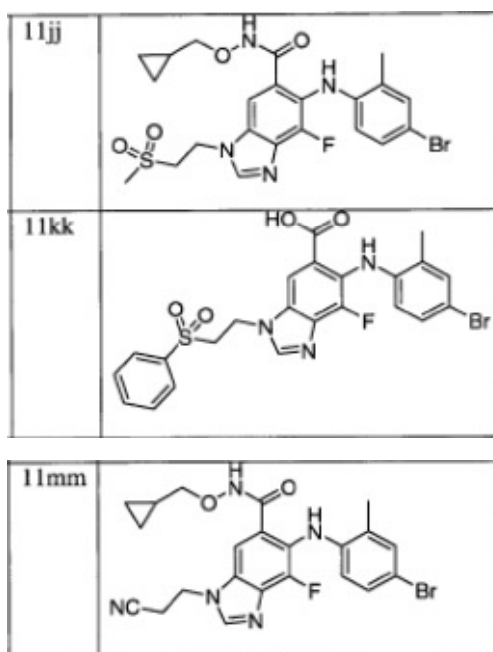
15 *Etapa B: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11bb:* Se somete éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico 11cc a métodos descritos previamente para dar ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(2-metanosulfonil-etil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico: MS APCI (+) *m/z* 561, 559 (M⁺, patrón Br) y MS APCI (-) *m/z* 559, 557 (M⁻, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,78 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,21 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -132,66 (s).

20

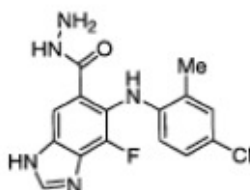
Ejemplo 30

Se prepararon los siguientes compuestos usando de manera similar el éster metílico y aceptor de Michael apropiados y métodos descritos previamente.



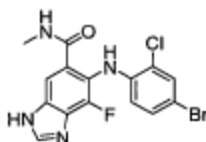


Ejemplo 34

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

Se prepara hidrazida del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 20b tal como se describe se describe en el ejemplo 31, etapa A a partir de éster metílico del ácido 6-(4-cloro-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8e. LC/MS ESI (+) m/z 334, 336 (M+, patrón Cl), detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,09 (s. a., 1H), 9,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s. a., 1H), 7,64 (s. a., 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s. a., 1H), 4,49 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

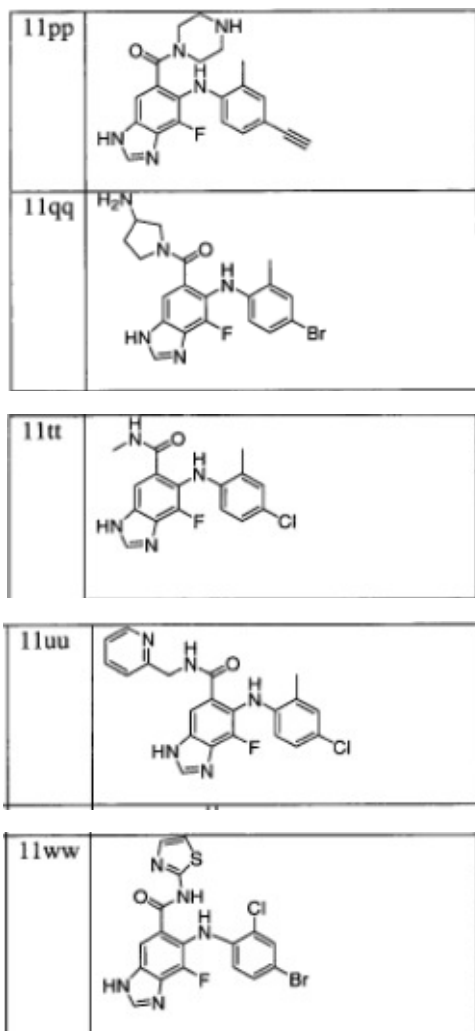
Ejemplo 38

*Metilamida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico (11oo)*

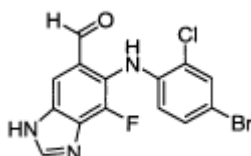
Se disuelve ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 10c (0,029 g, 0,076 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,1 ml). Se añaden consecutivamente HOBT (0,016 g, 0,10 mmol), trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmol), metilamina (0,059 ml, 0,12 mmol, disolución 2M en tetrahydrofurano) y EDCI (0,019 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas bajo N_2 . Se vierte la mezcla de reacción en un embudo de separación y se diluye con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se lava sucesivamente la fase de acetato de etilo con NH_4Cl acuoso saturado (2x), salmuera (1x), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), agua (1x) y salmuera (1x), se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. Se purifica el sólido resultante mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 19:1) para dar 0,013 g (42%) del producto deseado puro. MS APCI (+) m/z 397, 399 (M+, patrón Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s. ancho, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 2,76 y 2,75 (s y s, 3H total, rotámeros de amida). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, DMSO- d_6) -132,69 (s).

25 Ejemplo 39

Se preparan los siguientes compuestos usando métodos similares a los descritos anteriormente en el ejemplo 38 usando el ácido carboxílico y la amina apropiados. En estos casos que contienen dos funcionalidades amina, se usa la amina monoprotectada con Boc apropiada en la reacción de acoplamiento y se retira posteriormente el grupo Boc en una etapa final en condiciones de desprotección con TFA convencionales.



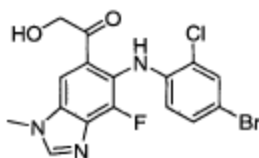
Ejemplo 41



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

Se disuelve [6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzimidazol-5-il]-metanol 10e (0,96 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano/acetona (1:1, 15 ml) y se añade MnO_2 (2,24 g, 25,8 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 50°C durante 10 horas bajo N_2 . Se filtra la mezcla de reacción a través de gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno/metanol (10:1, 1 l). Se concentra el filtrado a presión reducida hasta un volumen pequeño y luego se filtra a través de un filtro de jeringa Acrodisc para retirar pequeñas cantidades de MnO_2 que pasaron a través del gel de sílice. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,81 g (85%) del producto deseado puro como un sólido amarillo brillante. MS ESI (+) m/z 368, 370 (M^+ , patrón Br) detectado.

Ejemplo 42



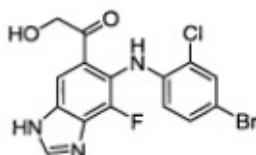
1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona (10g)

5 *Etapa A:* 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i: A una disolución de tributil-metoximetoximetil-estannano (864 mg, 2,37 mmol, preparada mediante el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 4131) en THF (8 ml) a -78°C se le añade n-BuLi (0,94 ml, 2,35 mmol, disolución 2,5 M en hexano). Tras agitar durante 3 minutos, se añade una disolución de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído 10h (59 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) a -78°C . Tras agitar durante 40 minutos a -78°C , se extingue la reacción con NH_4Cl acuoso saturado a -78°C , se calienta hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH_2Cl_2 al 1,5%) para dar el producto deseado (45 mg, 64%): MS APCI (+) m/z 458, 460 (M^+ , patrón Br) detectado.

15 *Etapa B:* 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j: Se agita una disolución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10i (44 mg, 0,096 mmol) y el peryodinano de Dess-Martin (49 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con éter (3 ml). Se añade NaHCO_3 acuoso saturado (1 ml) que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado (74 mg). Se agita la mezcla resultante durante 10 minutos y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar un material bruto que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH_2Cl_2 al 1,5%) para dar el producto deseado (31 mg, 71%): MS APCI (+) m/z 456, 458 (M^+ , patrón Br) detectado.

20 *Etapa C:* 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10g: Se agita una mezcla de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10j (15 mg, 0,033 mmol), disolución acuosa de HCl al 10% (0,3 ml), metanol (0,01 ml) y agua (0,05 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla de reacción con NaHCO_3 acuoso saturado y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH en CH_2Cl_2 al 1,5%) para dar el producto deseado (7,3 mg, 54%): MS APCI (+) m/z 412, 414 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 3H); ^{19}F -RMN (376 MHz, acetona- d_6) -132,45 (s, 1F).

Ejemplo 43



30 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxietanona (10k)

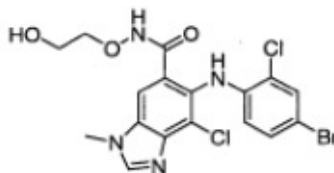
Etapa A: 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l: Se trata 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carbaldehído 10f con tributil-metoximetoximetil-estannano según el procedimiento descrito en el ejemplo 42, etapa A para dar el compuesto 10l. MS APCI (+) m/z 444,446 (M^+ , patrón Br) detectado.

35 *Etapa B:* 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m: A una disolución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -78°C se le añade DMSO (0,016 ml, 0,22 mmol). Tras agitar durante 3 minutos, se añade una disolución de 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanol 10l (25 mg, 0,056 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). Se agita la disolución resultante durante 30 minutos a -78°C . Se añade TEA (0,1 ml, 0,71 mmol). Se calienta lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y se diluye con agua y CH_2Cl_2 . Se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para dar el producto bruto que se usa directamente sin purificación adicional.

45 *Etapa C:* 1-[6-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-hidroxi-etanona 10k: Se desprotege 1-[6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-il]-2-metoximetoxi-etanona 10m según el procedimiento descrito en el ejemplo 42, etapa C para dar el compuesto 10k. MS APCI (+) m/z 398, 400 (M^+ , patrón Br) detectado; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 4,90 (m, 2H); ^{19}F -

RMN (376 MHz, CD₃OD) -133,96 (s, 1F).

Ejemplo 52



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

Etapa A: Ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a: Se añade ácido 3-cloro-2,4-difluoro-benzoico 1a (3,00 g, 15,6 mmol) a una disolución agitada de H₂SO₄ concentrado (16 ml) y ácido nítrico fumante (0,85 ml, 20,3 mmol). Tras 3 horas se forma un precipitado. Se vierte la suspensión amarilla en agua helada (100 ml). Se extrae la mezcla acuosa con dietil éter (3x). Se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 3,50 g (95%) de producto deseado limpio como un sólido amarillo pálido.

Etapa B: Ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 3a: Se añade disolución de hidróxido de amonio (6,88 g, ~30% en agua, 58,9 mmol) a una disolución de ácido 3-cloro-2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 2a (3,5 g, 14,7 mmol) en agua (16 ml) a 0°C con agitación. Tras completarse la adición de hidróxido de amonio se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 5 horas se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade con cuidado HCl concentrado hasta que el pH de la mezcla de reacción es cercano a cero. Se recoge el sólido mediante filtración y se lava con agua y dietil éter. Se transfieren los sólidos a un matraz de fondo redondo como disolución en MeOH y EtOAc y se concentra a presión reducida para dar 2,96 g de un sólido amarillo. El filtrado se reparte entre dietil éter y agua y se lava la fase orgánica con salmuera. Se secan los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida para dar 0,65 g de producto. Se recupera un total de 3,61 g (104%) de producto deseado puro, que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 4a: A una disolución agitada de ácido 4-amino-3-cloro-2-fluoro-5-nitro-benzoico 3a (3,61 g, 15,4 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (10 ml) se le añade TMS-diazometano (9,23 ml, disolución 2,0 M en hexanos, 18,5 mmol). Tras completarse la reacción, se concentra la mezcla de reacción mediante evaporación en rotavapor con ácido acético en la trampa. Se tritura el sólido aceitoso recuperado con dietil éter para proporcionar 1,51 g de un sólido amarillo. Se concentra el filtrado y se tritura con dietil éter para dar 0,69 g adicionales de sólido amarillo. Se recuperan un total de 2,20 g (57%) de producto deseado puro.

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

Etapa E: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-cloro-2-fenilamino-benzoico 6b: Se disuelve éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 5c (0,50 g, 1,55 mmol) en EtOH/MeOH 2:1 (15,5 ml). Se añaden NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), polvo de Zn (1,02 g, 15,6 mmol) y THF (10 ml). Tras agitar durante 20 horas, se diluye la mezcla de reacción con CH₂Cl₂/THF y agua. Se lava la fase orgánica con agua (3x). Se secan los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Se trituran los sólidos con éter para dar 0,32 g (70%) de producto deseado limpio.

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

Etapa G: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-fenilamino)-7-cloro-3H-benzimidazol-5-carboxílico 8g: Se disuelve éster metílico del ácido 7-cloro-6-fenilamino-3H-benzimidazol-5-carboxílico 7c (0,327 g, 1,08 mmol) en DMF (16 ml) y se añade NBS (0,193 g, 1,08 mmol). Tras una hora, se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de NaHSO₃ acuoso saturado. Luego se reparte la mezcla de reacción entre EtOAc/THF y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se secan los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentran a presión

reducida. Se tritura el sólido recuperado con éter para dar 0,225 g (54%) de producto deseado puro. MS ESI (+) m/z 382, 384 (M+, patrón Br) detectado.

5 *Etapa H: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10dd:* Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 8g (0,225 g, 0,591 mmol) en DMF (2 ml) y se añade NCS (79 mg, 0,591 mmol). Después de que NCS esté en disolución se añade HCl concentrado (0,005 ml, 0,059 mmol). Tras 2 horas, se añaden bicarbonato de sodio, agua y NaHSO₃ a la mezcla de reacción. Se filtran los sólidos y se lavan con agua y éter para dar 0,141 g (57%) de producto deseado limpio como un sólido tostado. MS APCI (-) m/z 414, 416 (M-, patrón Br) detectado.

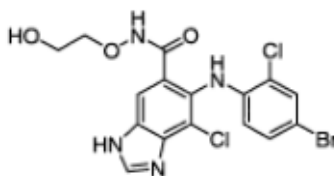
10 *Etapa I: Éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ee:* Se disuelven éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10dd (0,141 g, 0,34 mmol), carbonato de potasio (0,141 g, 1,02 mmol) y yodometano (0,063 ml, 1,02 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Tras 20 horas, se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con agua (3x), carbonato de potasio y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra para dar un aceite marrón. Se separan los regioisómeros alquilados N3 y N1 mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc). La recuperación del regioisómero alquilado N3 es 20,4 mg (28%). MS ESI (+) m/z 428, 430 (M+, patrón Br) detectado.

15 *Etapa J: Ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ff:* Se disuelve éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ee (21 mg, 0,048 mmol) en THF/agua 2:1 (1,2 ml) y se añade NaOH (0,190 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,190 mmol). Tras agitar durante 4 horas se diluye la reacción con agua y se acidifica hasta pH 2 mediante adición de HCl 1,0 M. Luego se extrae la mezcla con EtOAc/THF 3:1 (3x), se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar rendimiento cuantitativo de producto deseado como un sólido blanco. MS APCI (+) m/z 414, 416 (M+, patrón Br) detectado.

20 *Etapa K: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10gg:* Se disuelven ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ff (32 mg, 0,077 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,010 ml, 0,092 mmol), HOBt (13 mg, 0,093 mmol), trietilamina (0,011 ml, 0,077 mmol) y EDCl (19 mg, 0,10 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) y se deja agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con agua (3x), carbonato de potasio al 10% (2x), cloruro de amonio saturado, salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida para dar 39 mg de material puro al 85%. MS APCI (-) m/z 497, 501 (M-, patrón Br) detectado.

25 *Etapa L: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10cc:* Se añade ácido clorhídrico (0,78 ml, disolución acuosa 1,0 M, 0,78 mmol) a una suspensión de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-cloro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10gg (39 mg, 0,078 mmol) en MeOH (1 ml). Tras una hora, se neutraliza la mezcla de reacción hasta pH 7 y se concentra a presión reducida. Se disuelven los sólidos en EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. Una cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) proporciona 9 mg (23%) de producto puro: MS APCI (+) m/z 473, 475 (M+, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,97 (s, 3H) 3,86 (m, 2H), 3,57 (m, 2H).

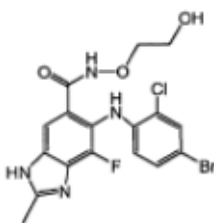
Ejemplo 53



40 *(2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (10hh)*

Se prepara el compuesto anterior de un modo análogo al ejemplo 52 excepto que se elimina la etapa I. MS APCI (-) m/z 457, 461 (M-, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,61 (m, 2H).

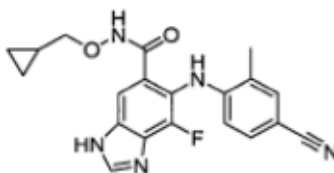
Ejemplo 54



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

- 5 **Etapa A: Éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c:** Se suspende éster metílico del ácido 4-amino-3-fluoro-5-nitro-2-fenilamino-benzoico 26a (11,44 g, 37,48 mmol) en etanol (400 ml) y se añaden formiato de amonio (11,80 g, 187,0 mmol) y Pd(OH)₂/C al 20% (10,00 g, 18,79 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 95°C bajo N₂ durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se filtra a través de Celite, enjuagando con etanol. Se concentra el filtrado a presión reducida para dar 9,63g (93%) del producto deseado puro como un sólido rojo/morado. MS ESI (+) *m/z* 276 (M+1) detectado.
- 10 **Etapa B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 31a:** Se suspende éster metílico del ácido 4,5-diamino-3-fluoro-2-fenilamino-benzoico 6c (0,20 g, 0,73 mmol) en etanol (3 ml) y se añade HCl acuoso 5 M (1 ml, 5,00 mmol). Se lleva la mezcla de reacción a reflujo bajo N₂ y luego se añade 2,4-pentanodiona (0,150 ml, 1,45 mmol). Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 60 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se trata con NaHCO₃ acuoso saturado hasta que el pH de la mezcla de reacción sea pH 7 y luego se concentra a presión reducida hasta sequedad. Se diluye el residuo con acetato de etilo y agua, se vierte en un embudo de separación y se separan las fases. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo sólido rojo con dietil éter para dar un sólido marrón claro y un filtrado rojo. Se recoge el sólido y se lava con dietil éter para dar 0,20 g (91%) del producto deseado puro como un sólido marrón claro. MS ESI (+) *m/z* 300 (M+1) detectado.
- 15 **Etapa C: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-2-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 10ii:** Se convierte éster metílico del ácido 7-fluoro-2-metil-6-fenilamino-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 31a mediante los procedimientos de bromación, cloración, hidrólisis, acoplamiento e hidrólisis descritos para dar el producto deseado puro como un sólido de color hueso. MS ESI (+) *m/z* 457, 459 (M+, patrón Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,61 (s, 3H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, CD₃OD) -135,84 (s).
- 20
- 25

Ejemplo 55



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

- 30 **Etapa A: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10jj:** Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-o-tolilamino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 7a (1,47 g, 4,92 mmol) en una mezcla de THF:MeOH 1:1 (44 ml) y se enfría hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de NIS (1,66 g, 7,39 mmol) en THF (2 ml) seguido por una disolución de TsOH·H₂O (1,87 g, 9,84 mmol) en MeOH (2 ml). Tras 30 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade 1 ml de cloruro de metileno. Se deja calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente con agitación a lo largo de 16 horas.
- 35 Se extingue la mezcla de reacción mediante la adición de disolución de Na₂S₂O₄ al 10%. Luego se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentran a presión reducida. Se tritura el sólido recuperado con MeOH para dar 1,45 g (69%) de producto deseado puro: MS ESI (+) *m/z* 426 (M+1) detectado; MS ESI (-) *m/z* 424 (M-1) detectado.
- 40 **Etapa B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10kk:** Se suspende éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 10jj (0,200 g, 0,470 mmol) en DMF (2 ml) bajo N₂ y se enfría hasta 0°C en un baño de agua helada. Se añade NaH (dispersión en aceite al 60%, 0,018 g, 0,470 mmol). Tras 10 minutos, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Tras enfriar hasta 0°C, se añade SEMCl (0,087 ml, 0,494 mmol) y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se extingue la
- 45

mezcla de reacción mediante la adición de agua y salmuera. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, y se secan (MgSO_4) y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 0,182 g (70%) de producto deseado como una mezcla de isómeros N1 y N3 1:1 como una espuma blanca.

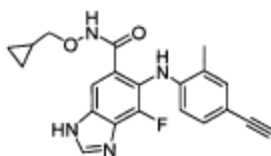
- 5 **Etapa C: Éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10ll:** A una disolución agitada de una mezcla de isómeros N1:N3 1:1 de éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10jj (0,060 g, 0,108 mmol) en 1 ml de DMF a temperatura ambiente en N_2 se le añade dppf (2 mg, 0,004 mmol) seguido por Pd_2dba_3 (2 mg, 0,002 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (8 mg, 0,065 mmol) (*Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 8193-8195). Se calienta la mezcla de reacción hasta 120°C durante 45 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extingue mediante la adición de 5 ml de una mezcla de NH_4Cl saturado: NH_4OH concentrado:agua 4:1:5. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua (3x), salmuera, y se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1 da 38 mg (77%) de producto deseado como mezcla de isómeros N1 y N3 1:1: APCI MS (+) m/z 455 (M+1) detectado.

Etapa D: Ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10mm: Se hidroliza una mezcla de isómeros N1:N3 1:1 de éster metílico del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10ll (31 mg, 0,068 mmol) con hidróxido de sodio acuoso tal como se describe previamente para dar 26 mg (87%) de producto deseado.

- 20 **Etapa E: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 11zz:** Se acopla una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 10mm (26 mg, 0,059 mmol) con EDCI e hidrocloreuro de ciclopropilmetilhidroxilamina tal como se describe previamente para dar 28 mg (93%) de producto deseado: APCI MS (+) m/z 510 (M+1) detectado.

- 25 **Etapa F: Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11yy:** A una suspensión de una mezcla 1:1 de isómeros N1:N3 de ciclopropilmetoxiamida del ácido 6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-benzoimidazol-5-carboxílico 11zz (28 mg, 0,055 mmol) en 0,5 ml de EtOH se le añaden 0,5 ml de HCl al 10%. Se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C con agitación durante la noche (Whitten *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1891-1894). Se añaden 0,5 ml de HCl al 10% adicionales y se agita la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se neutraliza hasta aproximadamente pH 8 con 1,5 ml de NaOH 1 N. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo, se seca (MgSO_4) y se concentra a presión reducida para dar 14 mg (60%) de producto puro al 90% como una mezcla de rotámeros: MS APCI (+) m/z 380 (M+1) detectado; MS APCI (-) m/z 378 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,41 (s. a., 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 3,72 (d, 0,5 H), 3,65 (d, 1,5 H), 2,41 (s, 3H), 0,98 (1H, m), 0,58 (d, 1,5 H), 0,40 (d, 0,5 H), 0,25 (d, 1,5 H), 0,19 (d, 0,5 H).

Ejemplo 56



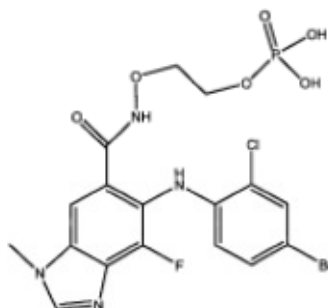
Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11aaa

- 40 **Etapa A. Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilanil-etinil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11bbb:** Se disuelve ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-fluoro-6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11ccc (0,025 g, 0,052 mmol) en acetonitrilo/trietilamina 1:1 (0,50 ml). Se añaden consecutivamente etiniltrimetilsilano (0,013 ml, 0,092 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,004 g, 0,006 mmol) y CuI (0,002 g, 0,011 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora bajo N_2 . Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,020 g (87%) del producto deseado.

- 50 **Etapa B: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 6-(4-etinil-2-metil-fenilamino)-7-fluoro-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11aaa:** Se disuelve ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-fluoro-6-(2-metil-4-trimetilsilaniletinil-fenilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico 11bbb (0,020 g, 0,044 mmol) en tetrahidrofurano (0,50 ml) y se enfría la disolución de reacción hasta 0°C. Se añade TBAF (50 μl , 0,050 mmol, disolución 1 M en tetrahidrofurano). Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añade TBAF adicional (25 μl , 0,025 mmol, disolución 1 M en tetrahidrofurano). Se agita la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas bajo N_2 . Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añaden unas pocas gotas de H_2O y luego se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante FCC (eluyendo con cloruro de metileno:metanol 20:1) para dar 0,011 g (65%) del

producto deseado puro. MS APCI (-) m/z 377 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (s, ancho, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (ancho, 1H), 3,70 (s. a., 2H), 2,96 (d, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Ejemplo 57

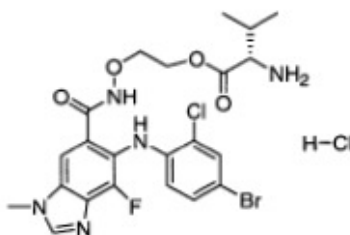


5

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

Se disuelven/suspenden 3,000 g de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 660 mg de tetrazol y 2,80 ml de di-terc-butil-diisopropil-fosforamidita en 30 ml de DMF anhidro en una atmósfera de N_2 seco. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 3 horas, tiempo tras el cual se enfrió la reacción hasta -78°C y se añadieron 2,50 ml de hidroperóxido de terc-butilo al 70%. Luego se retiró el baño de enfriamiento y se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante la noche. Luego se repartió la reacción entre una disolución de etil éter/acetato de etilo (5:1) y NaHCO_3 acuoso saturado. Se salvó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con sulfito de sodio acuoso al 10%, 3 veces con agua y finalmente con salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 45 ml de una disolución de TFA/DCM (2:1) bajo una atmósfera de N_2 seco. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, tiempo tras el cual se concentró a vacío y se agitó el residuo resultante en metanol durante aproximadamente 1 hora. Se recogió el sólido de color hueso a través de filtración por succión, se lavó con metanol seguido por etil éter y luego se secó al aire para dar 2,717 g del producto deseado. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,94 (s. a., 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s. a., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 4,02 (s. a., 4H); $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) -132,9 (s, 1F).

Ejemplo 58



Sal del ácido clorhídrico del éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminooxi]-etilico del ácido 2-amino-3-metilbutírico (29ooo)

Etapa A: Preparación de éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]aminooxi]-etilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico: Se añadió dimetilacetamida (30 ml) a una mezcla de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (3 g, 6,555 mmol), BOC-L-valina (1,710 g, 7,866 mmol), HOBT· H_2O (1,004 g, 6,555 mmol) y TEA (0,929 g, 9,177 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml con un agitador magnético y una línea de nitrógeno. Tras 5 minutos, se añadió EDCI (1,759 g, 9,177 mmol) a la disolución marrón en el matraz de fondo redondo de 500 ml. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió lentamente la mezcla de reacción hasta 210 ml de agua desionizada con agitación mecánica. Se agitó la suspensión blanca durante 1 hora, se filtró a través de un embudo filtrante con placa porosa medio. Se lavó la torta con aproximadamente 100 ml de agua y se hizo pasar aire a través de la torta durante 10-15 minutos. Se añadió terc-butil metil éter (70 ml) a la torta y se agitó con una espátula. Se continuó la filtración a vacío. Se secaron los sólidos a vacío a 50°C para dar 2 g del producto que contiene aproximadamente 80% del isómero no deseado. Se concentró la fase de t-butil metil éter para dar una espuma (2,18 g) enriquecida en el producto deseado que comprende una mezcla de isómeros.

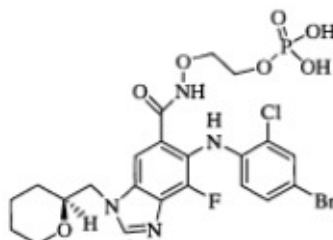
Etapa B: Preparación de sal del ácido trifluoroacético del éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-

benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico: Se trataron una mezcla de éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico y su isómero N-acilado (0,6 g) con 1,5 ml de ácido trifluoroacético durante 0,5 horas. Una traza de HPLC de la mezcla de reacción mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla en un rotavapor y se bombeó a alto vacío para dar aceite amarillo (0,9 g). Se sometieron las muestras desprotegidas a purificación por HPLC para dar producto purificado como una sal de ácido trifluoroacético.

Etapa C: Preparación de éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico de ácido 2-amino-3-metilbutírico: Se suspendió sal de ácido trifluoroacético del éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico (474 mg) en 80 ml de EtOAc. La adición de 15 ml de la disolución de NaHCO₃ acuoso saturado dio una mezcla bifásica y se disolvieron la mayoría de los sólidos. Se añadió agua (5 ml) para disolver algo de turbidez observada en la fase acuosa. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 20 ml de EtOAc. Se diluyó la fase combinada de EtOAc con 50 ml de t-butil metil éter y se lavó con 2 x 25 ml de agua, 10 ml de salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró la fase orgánica para dar una espuma, se concentró con 2 x 10 ml de t-butil metil éter y se secó a vacío para dar 340 mg (86%) de la base libre como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆ e intercambio de D₂O) δ: 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,86 (m, 1H), 3,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,03 (m a., 2H), 4,24 (d a., 2H), 6,36 (dd, J_{H-H} = 8,8 Hz, J_{F-H} = 4,4 Hz, acoplamiento virtual, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-d₆ e intercambio de D₂O) δ: -133,03.

Etapa D: Preparación de sal del ácido clorhídrico del éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico: Se disolvió éster 2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico del ácido 2-amino-3-metilbutírico (325 mg) en aproximadamente 1,5 ml de EtOH absoluto, y se añadieron 0,35 ml de HCl 2 M en éter para dar un precipitado espeso. Se añadieron 1,5 ml de éter adicionales para hacer que la suspensión fuese fina. Se mezcló la suspensión durante 5-10 minutos y se concentró en un rotavapor. Los sólidos húmedos estaban ligeramente amarillentos y se secaron a alto vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar 0,325 g (94%) de la sal de HCl. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,20 (m a., 1H), 3,91 (s, 3H), 3,95 (s a., 1H), 4,09 (m a., 2H), 4,34 (m a., 1H), 4,43 (m a., 1H), 6,37 (dd, J_{H-H} = 8,8 Hz, J_{F-H} = 4,3 Hz, acoplamiento virtual, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 8,37 (s a., 3H), 8,43 (s, 1H), 11,86 (s a., 1H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ: -132,98.

Ejemplo 59



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

Se disolvieron/suspendieron 401,2 mg de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido (S)-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 78,6 mg de tetrazol y 320 µl de di-terc-butil-diisopropil-fosforamidita en 3 ml de DMF anhidro bajo una atmósfera de N₂ seco. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 horas, tiempo tras el cual se enfrió la reacción hasta 0°C y se añadieron 300 µl de hidropéroxido de terc-butilo al 70%. Luego se retiró el baño de enfriamiento y se calentó lentamente la reacción hasta temperatura ambiente y reaccionó durante 2,5 horas. Luego se extinguió la reacción con 10 ml de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Se repartió la disolución resultante entre una disolución de etil éter/acetato de etilo (10:1) y NaHCO₃ acuoso saturado. Se salvó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con agua (3X) y luego con salmuera. Se secó la fase orgánica resultante sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 2:1 para dar 295,3 mg de éster di-terc-butilico de éster mono-(2-[[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-aminoxietílico) del ácido fosfórico que luego se disolvió en una disolución de 5 ml de TFA y 3 ml de diclorometano en una atmósfera de N₂ seco. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, tiempo tras el cual se concentró a vacío. Se llevó el residuo resultante a metanol y se reconcentró (2X). Se agitó el residuo resultante en metanol durante aproximadamente 1 hora. Se recogió el sólido blanco a través de filtración por succión, se lavó con metanol seguido por etil éter y luego se secó al aire para dar 188,6 mg del producto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s. a., 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s. a., 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61

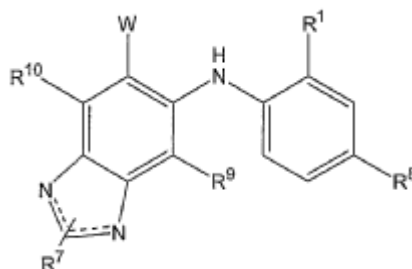
(d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,03 (s. a., 4H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,22 (m, 1H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, *DMSO-d₆*) -132,9 (s, 1F).

5 La invención y la manera y el procedimiento de fabricación y uso, se describen ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos para permitir a cualquier experto en la técnica a la que pertenece, fabricar y usar la misma. Debe entenderse que lo anterior describe realizaciones preferidas de la presente invención y que el alcance de la presente invención se expone en las reivindicaciones.

10 Las palabras “comprender”, “que comprende”, “incluir”, “que incluye” e “incluye” cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de una o más características citadas, números enteros, componentes o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, número enteros, componentes, etapas distintas, o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I



O una sal o solvato farmacéuticamente aceptado del mismo, en la que:

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

10 R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, en los que cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, heterociclilo y heterocicliilalquilo;

R^9 es hidrógeno o halógeno;

R^1 es alquilo C_{1-10} o halógeno;

15 R^{10} es hidrógeno;

20 R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, en los que cada porción de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido u $-OR^3$;

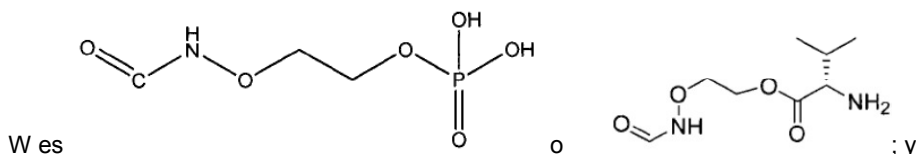
o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido u $-OR^3$;

R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , arilo y arilalquilo;

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

R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido u $-OR^4$;

30 R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, en los que cada porción de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituida opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido u $-OR^6$



R^8 se selecciona de $-Cl$, $-Br$, $-F$, ciano, nitro, trifluorometoxilo y alquino C_2 .

- 35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^9 es flúor.
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es metilo o cloro.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^8 es cloro o bromo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, que es un profármaco de valina o fosfato de un compuesto seleccionado de
- (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico,
- 5 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico,
- (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico,
- y
- 10 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico.
6. Composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 15 8. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.