



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 290 479**

⑯ Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03743709 .2**

⑯ Fecha de presentación : **28.02.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1487824**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

⑯ Título: **Diamino-pirimidinas y su uso como inhibidores de la angiogénesis.**

⑯ Prioridad: **01.03.2002 US 360741 P**

⑯ Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

⑯ Inventor/es: **Chamberlain, Stanley, Dawes;**
Cheung, Mui;
Emerson, Holly, Kathleen;
Johnson, Neil, W.;
Nailor, Kristen, Elizabeth;
Sammond, Douglas, McCord y
Semones, Marcus

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

⑯ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 290 479 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

Diamino-pirimidinas y su uso como inhibidores de la angiogénesis.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de bencimidazol, a composiciones y medicamentos que los contienen, así como a procedimientos para la preparación y uso de tales compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de bencimidazol son de utilidad en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis inapropiada.

10 El proceso de la angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, generalmente capilares, a partir de la vasculatura existente. La angiogénesis se define como que implica (i) la activación de las células endoteliales; (ii) el aumento de la permeabilidad vascular; (iii) la disolución posterior de la membrana basal y la extravasación de los 15 componentes del plasma que conlleva la formación de una matriz extracelular de gel de fibrina provisional; (iv) la proliferación y movilización de células endoteliales; (v) la reorganización de las células endoteliales movilizadas para que formen capilares funcionales; (vi) la formación de bucles de capilares; y (vii) la deposición de membrana basal y reclutamiento de células perivasculares a los vasos recién formados. La angiogénesis normal se activa durante el crecimiento de los tejidos, desde el desarrollo embrionario hasta la madurez y después entra en un periodo de latencia 20 relativa durante el periodo adulto. La angiogénesis normal también se activa durante la cicatrización de heridas, y en ciertas etapas del ciclo reproductor femenino. La angiogénesis inapropiada se ha asociado con diversos estados de enfermedad que incluyen diversas retinopatías; enfermedad isquémica; atherosclerosis; trastornos inflamatorios crónicos 25 y cáncer. El papel de la angiogénesis en los estados de enfermedad se describe, por ejemplo en Fan y cols., Trends in Pharmacol Sci. 16: 54-66; Shawver y cols., DDT Vol. 2, N.º 2 Febrero de 1997; Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31.

30 En el cáncer, se ha demostrado que el crecimiento de los tumores sólidos depende de la angiogénesis. (Véase Folkman, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6.) En consecuencia, una estrategia que se está desarrollando mucho en el tratamiento del cáncer se dirige contra las vías de angiogénesis para proporcionar nuevos agentes terapéuticos a 35 estas áreas de gran necesidad médica sin cubrir. El papel de las tirosina cinasas implicadas en la angiogénesis y en la vascularización de los tumores sólidos ha suscitado interés. Hasta hace poco tiempo, la mayor parte del interés en esta área se había centrado en los factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores que se denominan receptor(es) del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). VEGF, un polipéptido, es mitógeno para las células endoteliales *in vitro* y estimula las respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF 40 se ha relacionado también con la angiogénesis inapropiada (Pinedo, H.M. y cols. The Oncologist, Vol. 5, No. 90001, 1-2, Abril de 2000). Los VEGFR son proteína tirosina cinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos de las proteínas implicadas en la regulación de la multiplicación y la diferenciación celulares. (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp.1, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401).

45 Se han identificado tres receptores de PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T. y cols. J. Cell Biol. 1995; 129: 895-898). De interés particular es VEGFR-2, que es un receptor transmembrana de PTK que se expresa principalmente en las células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es una etapa crítica en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva en las células tumorales y también puede ser regulada por aumento en respuesta a ciertos estímulos. Uno de dichos estímulos es la hipoxia, en la que la expresión de VEGF se regula por aumento tanto en los tejidos 50 tumorales como en los asociados del huésped. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 uniéndose a su sitio de unión de VEGF extracelular. Esto provoca la dimerización de los receptores VEGFR y autofosforilación de los restos del dominio de cinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de cinasa funciona transfiriendo un fosfato de ATP a los restos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para las proteínas de señalización corriente debajo de VEGFR-2 provocando finalmente la iniciación de la angiogénesis (McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, No. 90001, 3-10, Abril de 2000).

55 La angiopoyetina 1 (Ang1), un ligando para receptor de tirosina cinasa TIE-2 específico del endotelio, es un novo factor angiogénico (Davis y cols., Cell, 1996, 87: 1161-1169; Partanen y cols., Mol. Cell Biol, 12: 1698-1707 (1992); patentes de Estados Unidos n.º 5.521.073; 5.879.672; 5.877.020; y 6.030.831). El acrónimo TIE representa "tirosina cinasa que contiene Ig y dominios homólogos de EGF". TIE se usa para identificar una clase de tirosina cinasas receptoras, que se expresan exclusivamente en las células endoteliales vasculares y en las células hemopoyéticas tempranas. Habitualmente, las cinasas receptoras TIE se caracterizan por la presencia de un dominio tipo EGF y un dominio inmunoglobulinoide (IG), que está formado por unidades extracelulares plegadas, estabilizadas mediante enlaces disulfuro intracatenarios (Partanen y cols. Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237: 159-172). Al contrario que con VEGF, que actúa durante las fases tempranas del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 actúan durante 60 las etapas posteriores del desarrollo vascular, es decir, durante la remodelación (remodelación se refiere a la formación de una luz vascular) y la maduración vasculares (Yancopoulos y cols., Cell, 1998, 93: 661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3): 342-3; Suri y cols., Cell 87, 1171-1180 (1996)).

En consecuencia, sería de esperar que la inhibición de TIE-2 sirviera para alterar la remodelación y la maduración de la nueva vasculatura iniciada por la angiogénesis alterando así el proceso angiogénico. Además, la inhibición en el sitio de unión del dominio de la cinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de los restos de tirosina y serviría para alterar el inicio de la angiogénesis. Presumiblemente entonces, la inhibición de TIE-2 y/o VEGFR-2 debería evitar la angiogénesis tumoral y serviría para retrasar o erradicar el crecimiento tumoral. Por consiguiente, podría proporcionarse un tratamiento para el cáncer u otros trastornos asociados a la angiogénesis inapropiada.

El documento WO 97/19065 describe 2-anilinopirimidinas sustituidas de utilidad como inhibidores de proteína cinasas, en particular p56lck, p59fyn, ZAP-70 y proteína cinasa C.

Los presentes inventores han descubierto compuestos novedosos de bencimidazol, que son inhibidores de la actividad de cinasa de TIE-2 y/o VEGFR-2. Dichos derivados de bencimidazol son de utilidad en el tratamiento de trastornos, incluido el cáncer, asociados a la angiogénesis inapropiada.

15 Breve sumario de la invención

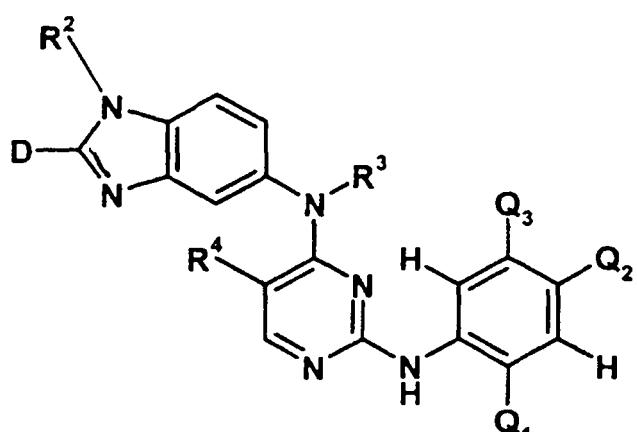
En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):

20

25

30

35



(I)

40

o una sal o solvato del mismo:

en el que:

45

D es -NRR¹, -OR, -SR, -S(O)R, o -S(O)₂R;

50

R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR¹R¹, -C(O)OR¹, acilo, aroilo, o heteroaroilo;

55

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, o arilo;

60

R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

65

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, aralquilo, cianoalquilo, -(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH, -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, o cicloalquilo C₃-C₇;

p es 1, 2 ó 3;

70

t es 0 ó 1;

R⁴ es hidrógeno, halo, o ciano;

Q₁ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂;

75

Q₂ es A¹ o A²;

Q₃ es A¹ cuando Q₂ es A² y Q₃ es A² cuando Q₂ es A¹;

en el que

A¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -OR⁵, y

5 A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que

Z es CH₂ y m es 0, 1, 2 ó 3, o

10 Z es NR⁵ y m es 0 ó 1, o

Z es oxígeno y m es 0 ó 1, o

Z es CH₂NR⁶ y m es 0 ó 1;

15 Z¹ es S(O)₂, S(O), o C(O); y

Z² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, heterociclico, -NR⁸R⁹, arilo, arilamino, aralquilo, aralcoxi, o heteroarilo;

20 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclico, -S(O)₂R⁷, o -C(O)R⁷;

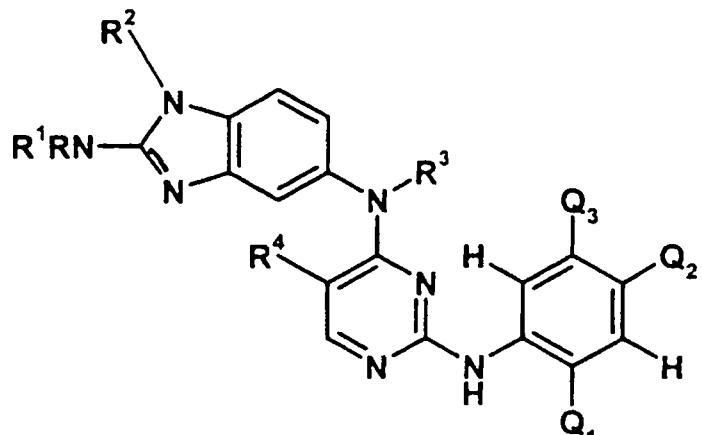
R⁷ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇;

25 R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, aralcoxi, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalcoxi C₃-C₇; y

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, acilo, carbamoilo, o heterociclico.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II):

30



(II)

50

o una sal o solvato del mismo:

en el que:

55 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR¹R¹, -C(O)OR¹, acilo, aroilo, o heteroaroilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, o arilo;

60 R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, aralquilo, cianoalquilo, -(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH, -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, o cicloalquilo C₃-C₇;

65 p es 1, 2 ó 3;

t es 0 ó 1;

R⁴ es hidrógeno, halo, o ciano;

Q₁ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂;

5 Q₂ es A¹ o A²;

Q₃ es A¹ cuando Q₂ es A² y Q₃ es A² cuando Q₂ es A¹;

en el que

10 A¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -OR⁵, y

A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que

15 Z es CH₂ y m es 0, 1, 2 ó 3, o

Z es NR⁵ y m es 0 ó 1, o

Z es oxígeno y m es 0 ó 1, o Z es CH₂NR⁶ y m es 0 ó 1;

20 Z¹ es S(O)₂, S(O), o C(O); y

Z² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, heterociclico, -NR⁸R⁹, arilo, arilamino, aralquilo, aralcoxi, o heteroarilo;

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclico, -S(O)₂R⁷, o -C(O)R⁷;

R⁷ es alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₇;

30 R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, aralcoxi, cicloalquilo C₃-C₇, o cicloalcoxi C₃-C₇;

y

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, acilo, carbamoílo, o heterociclico.

35 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo para usar en terapia.

En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por al menos uno de actividad inapropiada de TIE-2 y VEGFR-2.

45 En un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno en un mamífero, caracterizándose dicho trastorno por la angiogénesis inapropiada.

50 Descripción detallada

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cantidad eficaz” quiere decir aquella cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o un clínico. Además, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, provoca un mejor tratamiento, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o un descenso de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

60 Tal como se usa en la presente memoria el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan del grupo formado por de alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, carbamoílo opcionalmente sustituido por alquilo, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos diversos grados de sustitución. Ejemplos de “alquilo” tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos “alquilo C₁-C₃”, “alquilo C₁-C₄”, “alquilo C₁-C₆” y “alquilo C₁-C₈” se refieren a un grupo alquilo, tal como se define anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 6 u 8, átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena ramificada o lineal de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, 5 t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, y n-heptilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquileno” se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan del grupo que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de “alquileno” tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, y similares.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquileno C₁-C₃” se refiere a un grupo alquileno, tal como se define anteriormente, que contiene al menos 1, y como máximo 3, átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de grupos “alquileno C₁-C₃” de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, y n-propileno.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I) y el término “halo” se refiere a los radicales halógeno fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo(-Br), y yodo(-I).

Tal como se usa en la presente memoria, los términos “haloalquilo C₁-C₂”, “haloalquilo C₁-C₃”, haloalquilo “C₁-C₄”, y “haloalquilo C₁-C₆” se refieren a un grupo alquilo tal como se define anteriormente que contiene al menos 1, y como máximo 2, 3, 4 ó 6, átomos de carbono respectivamente sustituido con al menos un grupo halo, siendo halo tal como se define en la presente memoria. Ejemplos de dichos grupos haloalquilo de cadena ramificada o lineal de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituido independientemente con uno o más halos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilo” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático. Del mismo modo, el término “cicloalquilo C₃-C₇” se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono y que opcionalmente incluye un enlazador alquilo C₁-C₆ a través del cual puede unirse. El grupo alquilo C₁-C₆ es tal como se define anteriormente. Grupos “cicloalquilo C₃-C₇” ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 35 ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “heterocíclico” o el término “heterociclico” se refiere a un anillo heterocíclico no aromático de tres a doce miembros, que está saturado o que tiene uno o más grados de insaturación, que contiene una o más sustituciones de heteroátomos que se seleccionan a partir de S, S(O), S(O)₂, O, 40 o N, opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan del grupo formado por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfenilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo C₁-C₆, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Dicho anillo puede estar opcionalmente condensado con otro u otros “anillo(s) heterocíclico(s)” o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de restos “heterocíclico” incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pierazina, 2,4-piperazinediona, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un anillo benceno opcionalmente sustituido o a un sistema de anillos benceno opcionalmente sustituido condensado a uno o más anillos benceno opcionalmente sustituidos formando, por ejemplo, sistemas de anillos de antraceno, henanreno, o naftaleno. Sustituyentes opcionales ejemplares incluyen alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)sulfanilo, (alquil C₁-C₆)sulfenilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarboxi, alquilcarboxiamida, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo o acilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo 55 opcionalmente sustituido por alquilo, arilo, o heteroarilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, aroilamino, heteroaroilo, aciloxi, arofloxí, heteroarofoxí, alcoxcarbonilo, nitro, ciano, halógeno, heteroarilo, heterociclico, arilo opcionalmente sustituido con arilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, o (alquil C₁-C₆)sulfonilo, ureido, arilurea, alquilurea, cicloalquilurea, alquiliurea, ariloxi, o aralcoxi, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos “arilo” incluyen, pero sin limitación, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo, 60 así como derivados sustituidos de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido a través de un enlazador alquileno C₁-C₃, en el que el alquileno C₁-C₃ es tal como se define en la presente memoria. Ejemplos de “aralquilo” incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenilpropilo, 65 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metilo, 3-isoxazolilmetilo, y 2-imidazoliletilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillos aromáticos bicíclicos o tricíclicos condensados que comprenden dos de dichos

anillos aromáticos monocíclicos de cinco a siete miembros. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más heteroátomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, donde los N-óxidos y los óxidos y dióxidos de azufre son sustituciones permisibles de heteroátomos y pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres miembros que se seleccionan a partir de un grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)sulfanilo, (alquil C₁-C₆)sulfenilo, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, heteroaroilo, aciloxi, aroíloxi, heteroaroíloxi, alcoxcarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₆, heteroarilo, o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos “heteroarilo” que se usan en la presente memoria incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxopiridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, y versiones sustituidas de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alcoxi” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es alquilo tal como se define anteriormente y el término “alcoxi C₁-C₆” se refiere a un grupo alcoxi tal como se define en la presente memoria en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Grupos alcoxi C₁-C₆ ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, y t-butoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

Tal como se usa en la presente memoria el término “alquilamino” se refiere al grupo -NHR_a en el que R_a es alquilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “arilamino” se refiere al grupo -NHR_a en el que R_a es arilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “aralquilamino” se refiere al grupo -NHR_a en el que R_a es un grupo aralquilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “aralcoxi” se refiere al grupo R_bR_aO-, donde R_a es alquieno y R_b es arilo o heteroarilo todos tal como se definen anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “ariloxi” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es arilo o heteroarilo ambos tal como se definen anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “ureido” se refiere al grupo -NHC(O)NH₂.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “arilurea” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_a en el que R_a es arilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “ariltiourea” se refiere al grupo-NHC(S)NHR_a en el que R_a es arilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilurea” se refiere al grupo -NHC(O)NHR_a en el que R_a es alquilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalquilurea” se refiere al grupo-NHC(O)NHR_a en el que R_a es cicloalquilo tal como se define anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “cicloalcoxi C₃-C₇” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es cicloalquilo C₃-C₇ tal como se define anteriormente.

Grupos cicloalcoxi C₃-C₇ ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclobutoxi y ciclopentoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “haloalcoxi” se refiere al grupo R_aO-, donde R_a es haloalquilo tal como se define anteriormente y el término “haloalcoxi C₁-C₆” se refiere a un grupo haloalcoxi tal como se define en la presente memoria en el que el resto haloalquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Grupos haloalcoxi C₁-C₆ ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS-, donde R_a es alquilo tal como se define anteriormente y el término “(alquil C₁-C₆)sulfanilo” se refiere a un grupo alquilsulfanilo tal como se define en la presente memoria en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “haloalquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS-, donde R_a es haloalquilo tal como se define anteriormente y el término “(haloalquil C₁-C₆)sulfanilo” se refiere a un grupo haloalquilsulfanilo tal como se define en la presente memoria, en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono.

ES 2 290 479 T3

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilsulfenilo” se refiere al grupo $R_aS(O)-$, donde R_a es alquilo tal como se define anteriormente y el término “(alquil C_1-C_6)sulfenilo” se refiere a un grupo alquilsulfenilo tal como se define en la presente memoria en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo $R_aS(O)_2-$, donde R_a es alquilo tal como se define anteriormente y el término “(alquil C_1-C_6)sulfonilo” se refiere a un grupo alquilsulfonilo tal como se define en la presente memoria en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono.

10 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilsulfonilamino” se refiere al grupo $-NHS(O)_2R_a$ en el que R_a es alquilo tal como se define anteriormente y el término “(alquil C_1-C_6)sulfonilamino” se refiere a un grupo alquilsulfonilamino tal como se define en la presente memoria en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “arilsulfonilamino” se refiere al grupo $-NHS(O)_2R_a$ en el que R_a es arilo tal como se define anteriormente.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término “alquilcarboxiamida” se refiere al grupo $-NHC(O)R_a$ en el que R_a es alquilo, amino, o amino sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo tal como se describe anteriormente.

Tal como se usa en la presente memoria el término “alquilcarboxi” se refiere al grupo $-C(O)R_a$ en el que R_a es alquilo tal como se describe anteriormente.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término “oxo” se refiere al grupo $=O$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “mercapto” se refiere al grupo $-SH$.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término “carboxi” se refiere al grupo $-C(O)OH$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “ciano” se refiere al grupo $-CN$.

35 Tal como se usa en la presente memoria el término “cianoalquilo” se refiere al grupo $-CNR_a$, en el que R_a es alquilo tal como se define anteriormente. Grupos “cianoalquilo” ejemplares de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación, cianometilo, cianoetilo, y cianoisopropilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aminosulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2NH_2$.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término “carbamolio” se refiere al grupo $-C(O)NH_2$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “sulfanilo” se referirá al grupo $-S-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “sulfenilo” se referirá al grupo $-S(O)-$.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término “sulfonilo” se referirá al grupo $-S(O)_2-$ o $-SO_2-$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “acilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, donde R_a es alquilo, cicloalquilo, o heterociclico tal como se definen en la presente memoria.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término “aroilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, donde R_a es arilo tal como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aroilamino” se refiere al grupo $R_aC(O)NH-$, donde R_a es arilo tal como se define en la presente memoria.

55 Tal como se usa en la presente memoria, el término “heteroaroilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, donde R_a es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “alcoxicarbonilo” se refiere al grupo $R_aOC(O)-$, donde R_a es alquilo tal como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aciloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, donde R_a es alquilo, cicloalquilo, o heterociclico tal como se define en la presente memoria.

60 Tal como se usa en la presente memoria, el término “aroiloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, donde R_a es arilo tal como se define en la presente memoria.

ES 2 290 479 T3

Tal como se usa en la presente memoria, el término “heteroaroíloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, donde R_a es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “opcionalmente” quiere decir que el/los caso(s) que se describe(n) posteriormente pueden o no producirse, e incluye tanto los casos que se producen como los que no se producen.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el fin de la invención no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente el disolvente que se usa es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Lo más preferiblemente el disolvente que se usa es agua.

10 15 Tal como se usa en la presente memoria, el término “sustituido” se refiere a sustitución con el sustituyente o sustituyentes que se nombran, estando permitidos múltiples grados de sustitución a no ser que se indique lo contrario.

Algunos de los compuestos que se describen en la presente memoria pueden contener uno o más átomos quirales, o 20 puede por otros medios ser capaz de formar dos enantiómeros. Los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También incluidos en el alcance de la invención están los isómeros individuales de los compuestos que representa la fórmula (I) anterior así 25 como cualquiera de sus mezclas total o parcialmente equilibradas. La presente invención también engloba los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores y en forma de mezclas con los isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales. También, se entiende que cualesquiera tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) están incluidos en el alcance de los compuestos de la fórmula (I).

30 Debe entenderse que, cuando se hace referencia a los compuestos de la fórmula (I) y (II) anteriores, que siguen en la presente memoria, se refiere a compuestos dentro del alcance de las fórmulas (I) y (II) tal como se definen anteriormente con respecto a D, Q₁, Q₂, Q₃, A¹, A², Z, Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ a no ser que se limite específicamente lo contrario.

35 En una realización, D es -NRR¹. En una realización, D es -NRR¹, en el que R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno. En una realización preferida, D es -NRR¹, en el que R es metilo, isopropilo, bencilo, o fenilo y R¹ es hidrógeno. En otra realización, D es -NRR¹ en el que R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇. En otra realización, D es -NRR¹, en el que R es cicloalquilo C₃-C₇. En una realización adicional, D es -NRR¹, en el que R es -C(O)NR¹R¹. En otra realización, D es -NRR¹, en el que R es C(O)OR¹. Todavía en otra realización, D es -NRR¹, en el que R es acilo. En otra realización, D es -NRR¹, en el que R es aroílo. Todavía en otra realización, D es -NRR¹, en el que R es heteroaroílo.

40 45 En una realización, R² es alquilo C₁-C₈. En una realización preferida, R² es metilo.

En una realización, R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cianoalquilo, o -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH. En una realización preferida, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo, o -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, en el que p es 1 y t es 0. En una realización más preferida, R³ es metilo.

50 55 En una realización, R⁴ es hidrógeno o halo. En una realización preferida, R⁴ es hidrógeno.

En otra realización, Q₁ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂. En una realización preferida, Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi.

50 En una realización, Q₂ es A¹ y Q₃ es A². En una realización alternativa, Q₂ es A² y Q₃ es A¹.

En una realización, Q₂ es A² y Q₃ es A¹, en el que A¹ es hidrógeno, halo, o haloalquilo C₁-C₃ y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es alquilo C₁-C₄ o NR⁸R⁹ y en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi y R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi. En una realización preferida, Q₂ es A² y Q₃ es A¹, en el que A¹ es hidrógeno o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es metilo o -NH₂.

60 En una realización, Q₂ es A¹ y Q₃ es A², en el que A¹ es hidrógeno, halo, o alquilo C₁-C₃ y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es alquilo C₁-C₄ o NR⁸R⁹, y en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo o alcoxi C₁-C₄, y R⁹ es hidrógeno, alquilo o alcoxi C₁-C₄. En una realización preferida, Q₂ es A¹ y Q₃ es A², en el que A¹ es hidrógeno, metilo, o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂, y Z² es NR⁸R⁹, en el que R⁸ es metoxi y R⁹ es hidrógeno.

65 En una realización preferida, D es -NRR¹, en el que R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₈. R² es metilo; R³ es metilo; R⁴ es hidrógeno; Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi; Q₂ es A² y Q₃ es A¹, en el que A¹ es hidrógeno o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es metilo o -NH₂.

ES 2 290 479 T3

En una realización preferida, D es $-NRR^1$, en el que R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₈. R² es metilo; R³ es metilo; R⁴ es hidrógeno; Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi; Q₂ es A¹ y Q₃ es A², en el que A¹ es hidrógeno, metilo, o cloro y A² es el grupo definido por $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$, en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es NR⁸R⁹, en el que R⁸ es metoxi y R⁹ es hidrógeno.

5

Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

10

1-(4-{[4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)metano-sulfonamida clorhidrato

15

N²,N⁵,1-trimetil-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

20

N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

25

2-metil-5-{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino} -N-(metiloxi)bencenosulfonamida

30

3-{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

35

2-metil-5-{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

40

1-(4-{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)metano-sulfonamida clorhidrato

45

N-metil-2-(4-{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)etanosulfonamida clorhidrato

50

3-{[4-{[2-{[(4-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato

55

5-{[4-{[2-{[(4-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato

60

N²-[(4-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

65

1-[4-{[4-{[2-{[(4-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino]fenil]metanosulfonamida clorhidrato

70

2-[4-{[4-{[2-{[(4-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino]fenil]-N-metiletanosulfonamida clorhidrato

75

3-{[4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il}amino]-2-pirimidinil}amino]bencenosulfonamida clorhidrato

80

2-metil-5-{[4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

85

N⁵,1-dimetil-N²-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

90

1-{[4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino]fenil]metanosulfonamida clorhidrato

95

N-metil-2-{4-{[4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino]fenil}etanosulfonamida clorhidrato

5-(4-{[2-{[(3-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato

- 3-({4-[{2-[(3-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 5 N²-[(3-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 10 1-[4-({4-[{2-[(3-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 15 3-({4-[{2-[(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 20 5-({4-[{2-[(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 25 2-[4-({4-[{2-[(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]-N-metiletanatosulfonamida clorhidrato
- 30 N²-[(4-clorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 35 1-[4-({4-[{1-ethyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 40 5-({4-[{1-ethyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 45 1-ethyl-N⁵-metil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 50 1-[4-({4-[{1-ethyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 55 3-({4-[{2-[(2-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 60 5-({4-[{2-[(2-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 65 1-[4-({4-[{2-[(2-fluorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 70 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 75 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 80 1-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato
- 85 3-({4-[{2-[(3-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 90 5-({4-[{2-[(3-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 95 1-[4-({4-[{2-[(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

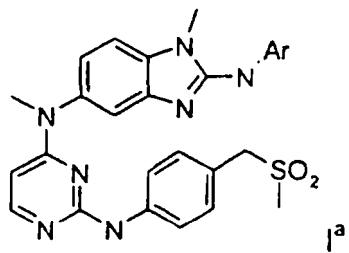
ES 2 290 479 T3

- 3-({4-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il]metil}amino)-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato clorhidrato
- 5 N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-N⁵-[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-N⁵-[2-({3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 10 N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-N⁵-[2-({4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-N⁵-[2-({3-[metilsulfonil]metil}fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 15 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({3-[metilsulfonil]metil}fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({3-[metilsulfonil]metil}fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 20 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 25 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 2-metil-5-({4-[metil(1-metil-2-[(4-metilfenil)metil]amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil}amino) bencenosulfonamida clorhidrato
- 30 N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({4-[metilsulfonil]metil}fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({3-[metilsulfonil]metil}fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 35 N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 40 N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-[(4-metilfenil)metil]-N⁵-[2-({4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 45 {5-[(2-{{3-(aminosulfonil)fenil}amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato
- 3-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]bencenosulfonamida trifluoroacetato
- 50 {5-[(2-{{3-(aminosulfonil)-4-metilfenil}amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato
- 55 N⁵,1-dimetil-N⁵-{(2-{{4-metil-3-(metilsulfonil)fenil}amino}-4-pirimidinil)-N²-fenil-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato}
- N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-fenil-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 60 1-{4-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil}metanosulfonamida trifluoroacetato
- 4-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil metanosulfonato trifluoroacetato
- 65 3-({4-{{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino}-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida trifluoroacetato

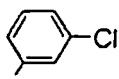
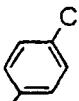
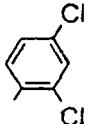
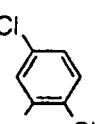
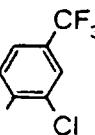
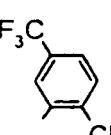
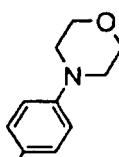
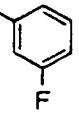
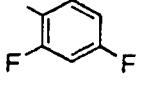
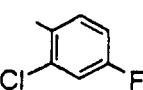
- 5-({4-[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbenzenosulfonamida trifluoroacetato
- 5 N²-(4-fluorofenil)-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 10 1-[4-({4-[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 15 3-({4-[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato trifluoroacetato
- 20 N⁵,1-dimetil-N²-(4-metilfenil)-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 25 1-[4-({4-[(2-{{4-(1,1-dimetiletil)fenil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 30 3-({4-[(2-{{4-(1,1-dimetiletil)fenil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida trifluoroacetato
- 35 N²-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 40 (1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 45 N⁵,1-dimetil-N²-[4-(metiloxi)fenil]-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 50 {5-[[2-({4-[(aminosulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 55 1-[4-({4-[metil(1-metil-2-{{4-(metiloxi)fenil}amino}-1H-bencimidazol-5-il}amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 60 (1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 65 N⁵,1-dimetil-N²-[4-(metiloxi)fenil]-N⁵-[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 70 3-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}benzenosulfonamida clorhidrato
- 75 2-cloro-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}benzenosulfonamida
- 80 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}benzenosulfonamida clorhidrato
- 85 N-metil-2-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}fenil)etanosulfonamida clorhidrato

ES 2 290 479 T3

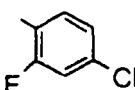
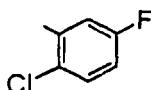
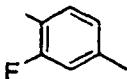
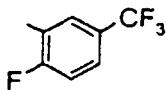
- 4-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato
- 5 3-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-N⁵-[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 10 3-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 2-metil-5-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 15 1-(4-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato
- N⁵,1-dimetil-N²-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 20 N-metil-2-(4-{{4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)etanosulfonamida clorhidrato
- N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina
- 25 5-({4-[[2-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 30 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 35 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 40 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 2-Metil-5-[(4-{{metil[1-metiletil]amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino]bencenosulfonamida clorhidrato
- 45 1-{{4-[(4-{{metil[1-metiletil]amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil}metanosulfonamida clorhidrato
- 3-[(4-{{metil[1-metiletil]amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino]bencenosulfonamida clorhidrato
- 50 N²,N⁵,1-trimetil-N⁵-[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina
- 1-[4-{{4-[[1-ethyl-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino}fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 55 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina



ES 2 290 479 T3

	Ejemplo	Ar	Tr en CL/EM (min)	m/z en CL/EM [M+H] ⁺
5	111		1,52	548,0
10	112		1,34	548,2
15	113		1,52	582,2
20				
25	114		1,6	582,2
30	115		1,71	616,2
35	116		1,59	616,2
40	117	.	1,54	597,4
45				
50				
55	118		1,92	532,2
60	119		1,83	550,0
65	120		1,77	566,2

ES 2 290 479 T3

121		1,4	566,2	
5				
10	122		1,27	566,2
15	123		1,26	546,0
20	124		1,55	532,2
25	125		1,7	600,0
30	4-{4-[Metil-(1-metil-2-metilsulfanil-1H-benzoimidazol-5-il)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida			
35	4-{4-[(2-Metanosulfinil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-metil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida			
40	4-(4-{Metil-[1-metil-2-(4-trifluorometil-fenilamino)-1H-benzoimidazol-5-il]-amino}-pirimidin-2-ilamino)-bencenosulfonamida			
45	N ⁵ -[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-N ¹ ,N ⁵ -dimetil-N ² -(3-trifluorometil-fenil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina			
50	N ² -(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N ⁵ [2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,N ⁵ -dimetil-1H-metilamino-benzoimidazol-2,5-diamina			
55	N ² -[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-N ⁵ ,1-dimetil-N ⁵ -[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina			
60	N ² -(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N ⁵ -[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diaminatriluoroacetato			
65	N ² -(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N ⁵ -[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina			
70	N ² -(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-N ⁵ -[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1,N ⁵ -dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina			
75	5-(4-{[2-(5-terc-Butil-isoxazol-3-ilamino)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il]-metil-amino}-pirimidin-2-ilamino)-2-metil-bencenosulfonamida			
80	N ² -(6-Fluoro-4-H-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-N ⁵ -[2-(3-metanosulfonil-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-1-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina			
85	N ² -(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-1-metil-N ⁵ -{2-[3-(morpholin-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1H-benzoimidazol-2,5-diamina			
90	N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-N'-fenilurea			

- 5 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)benzamida
- 5 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida
- 10 N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-N'-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)urea
- 10 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilacetamida
- 15 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida
- 20 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridinecarboxamida
- 20 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclohexancarboxamida
- 25 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-[(fenilmetil)oxi]acetamida
- 25 3-[(dimetilamino)metil]-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)benzamida
- 30 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-(2-tienil)acetamida
- 35 2-fluoro-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida
- 40 N-({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida
- 40 ({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido ciclohexancarboxílico
- 45 N-({[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-metil-benzamida
- 45 N-({[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metoxinzamida
- 50 C-(Cloro-trifluorometil-fenil)-N-({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 55 (3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 55 N-(5-{[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida
- 60 (2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-N-({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 60 (2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 65 ({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 3H-benzotriazol-5-carboxílico

ES 2 290 479 T3

- 100 ({{[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido 3H-benzotriazol-5-carboxílico
- 5 ({{[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido tiofen-2-carboxílico
- 10 ({{[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido tiofen-3-carboxílico
- 15 10 N-({{[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-C-tiofen-
2-il-acetamida
- 20 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido 3-metiltiofen-2-carboxílico
- 25 15 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido furan-3-carboxílico
- 30 20 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(3-me-
til-isoxazol-5-il)-acetamida
- 25 25 C-(Cloro-trifluorometil-fenil)-N-({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-
benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 30 30 N-(5-{{[2-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-(3-
trifluorometilsulfanil-fenil)-acetamida
- 35 35 C-(Fluoro-trifluorometil-fenil)-N-({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-
1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 40 40 N-({{[2-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-dimetil-
butiramida
- 45 45 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido 2-propil-pentanoico
- 50 50 N-({{[2-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-y1]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-isobuti-
ramida
- 55 55 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido ciclopropanocarboxílico
- 60 60 N-({{[2-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-4-meto-
xibenzamida
- 65 65 4-Metoxi-N-(metil-{metil-[2-(4-metil-3-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-1H-benzoimidazol-2-il)-
benzamida
- 70 70 ({{[2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del
ácido furan-2-carboxílico
- 75 75 N-(Metil-{metil-[2-(4-metil-3-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-1H-benzoimidazol-2-il)-C-tiofen-2-
il-acetamida
- 80 80 C-(Cloro-trifluorometil-fenil)-N-(metil-{metil-[2-(4-metil-3-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-1H-
benzoimidazol-2-il)-acetamida
- 85 85 4-Metoxi-N-[metil-(metil-{2-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-amino)-1H-benzoimidazol-2-
il]-benzamida
- 90 90 N-[Metil-(metil-{2-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-amino)-1H-benzoimidazol-2-il]-C-tio-
fen-2-il-acetamida
- 95 95 [metil-(metil-{2-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-amino)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del
ácido tiofen-2-carboxílico

- [metil-(metil-{2-[3-(morpholin-4-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido furan-2-carboxílico
- 5 N-({[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida
- 10 ({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico
- 15 2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-N-[metil-(metil-{2-[3-(morpholin-4-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-1H-benzimidazol-2-il]-acetamida
- 20 ({[2-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-amida del ácido 3-metil-furan-2-carboxílico
- 25 N-[Metil-(metil-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-1H-benzimidazol-2-il]-C-tiofen-2-il-acetamida
- 30 [metil-(metil-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido tiofen-2-carboxílico
- 35 2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-N-[metil-(metil-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-1H-benzimidazol-2-il]-acetamida
- 40 N-({[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-dimetil-butiramida
- 45 N-({[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-butiramida
- 50 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilacetamida
- 55 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida
- 60 1-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 65 2-[3,5-bis (trifluorometil) fenil] - N-(1 - metil - 5-{metil [2-({4-[(metilsulfonil) metil] fenil}amino) - 4 - pirimidinil] amino} -1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 70 2-(3,4-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 75 1-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida
- 80 2-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 85 2-(3,4-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

ES 2 290 479 T3

- 1-(2,5-difluorofenil)-N-{5-[(2-{[5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- 5 2-(2,5-difluorofenil)-N-{5-[(2-{[5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}acetamida
- 10 1-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(2-{[5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida
- 15 2-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(2-{[5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}acetamida
- 20 N-{5-[(2-{[3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-y}-1-(2,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxamida
- 25 N-{5-[(2-{[3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxamida
- 30 N-{5-[(2-{[3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-2-(3,4-diclorofenil)acetamida
- 35 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-[2-(metiloxi)fenil]acetamida
- 40 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-[3-(metiloxi)fenil]acetamida
- 45 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-[4-(metiloxi)fenil]acetamida
- 50 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 55 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 60 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 65 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 70 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 75 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 80 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 85 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida
- 90 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

2-(2,5-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5 3-metil-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilbutanamida

2-(2,5-dimetilfenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

10 2-metil-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilpropanamida

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida o una sal o solvato del mismo.

15 Habitualmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas dentro del término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender las sales de adición de ácidos que se derivan de un nitrógeno de un sustituyente del compuesto de la fórmula (I). Sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser de utilidad en la preparación de compuestos de esta invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

30 Aunque sea posible que, para usar en el tratamiento, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula (I), así como sus sales y solvatos en forma del compuesto químico en bruto, es posible presentar el principio activo en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y solvatos, son tal como se describen anteriormente. Los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sus sales o solvatos con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se esté tratando, la vía de administración y la edad, peso y afección del paciente o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por monodosis. Las formulaciones en monodosis preferidas son las que contienen una dosis o parte de una dosis diaria, tal como se cita anteriormente en la presente memoria, o una fracción de la misma, de un principio activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos notorios en el arte de la farmacia.

50 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye la bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye la bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo asociando el principio activo con los vehículo(s) o excipiente(s).

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o sustancias montadas comestibles; o emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite.

60 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, la componente activa como fármaco puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

65 Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla en polvo, tal como se describe anteriormente, y llenando las valvas de gelatina previamente formadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes tales como silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga.

También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinates, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilénglico, ceras y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pellas, añadiendo un lubricante y disgregante e introduciendo en una prensa para obtener comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, molido de forma adecuada, con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de formación de comprimidos y el resultado son pellas de formación imperfecta que se descomponen dando gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles de formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse proporcionando comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco formado por un recubrimiento sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento abrillantado de cera. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

Los líquidos orales tales soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma monodosis de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse las formulaciones monodosis para la administración oral. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la fórmula (I), y sus sales o solvatos, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares, vesículas multilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o solvatos también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales que actúan como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles que actúan de vehículos dirigibles para el fármaco. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamida-fenol o polí(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglucólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglucólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos de hidrogeles.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches individuales diseñados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse con el parche mediante iontoporesis tal como se describe de forma general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones preferiblemente se aplican en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formulan en forma de ungüento, el ingrediente activo puede emplearse o bien con una base de ungüento parafínico o miscible en agua. De forma alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

ES 2 290 479 T3

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas oculares, incluyen colirios en los que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica bucal incluyen tabletas, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse en forma de supositorios o en forma de enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas para la administración nasal en la que el vehículo es sólido incluyen un polvo baste que tiene que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de la forma en la que se aspira el rape, es decir mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales de un envase para el polvo que se sujet a cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración en forma de spray nasal o de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas, que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles dosificados, presurizados, nebulizadores o insufladores.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o spray.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con respecto a la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que únicamente requiera la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua inyectable, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Debería entenderse que, además de los ingredientes que se mencionan de forma particular anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de la formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección precisa que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y finalmente será según el criterio del médico o veterinario a cargo. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mama, generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real al día debería ser habitualmente de 70 a 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una única dosis al día o más habitualmente en un número de tomas (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día de tal forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato del mismo, puede determinarse en términos de la proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) *per se*.
45 Se supone que para el tratamiento de las otras afecciones a las que se hace referencia anteriormente serían apropiadas dosis similares.

50 Los compuestos de la invención y sus sales y solvatos pueden emplearse solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. En particular, en la terapia contra el cáncer, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpos así como la combinación con tratamiento quirúrgico y radioterapia. Así, las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento contra el cáncer. Preferiblemente, las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferiblemente un agente antineoplásico. El/los compuesto(s) de la invención y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del/de los compuesto(s) de la invención y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se 60 seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

65 Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos y al menos una terapia adicional para el tratamiento del cáncer pueden emplearse combinados de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con dichas otras terapias contra el cáncer. En una realización, la otra terapia contra el cáncer es al menos un tratamiento quimioterapéutico adicional que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración combinada de un compuesto de la fórmula (I) o sus sales o solvatos, con otros agentes antineoplásicos puede ser una combinación de acuerdo con la invención para la administración de forma concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas que

incluyen uno de los compuestos. De forma alternativa, la combinación puede administrarse por separado de forma secuencia en la que un agente antineoplásico se administra primero y el otro segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

5 Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos de una forma específica dentro del ciclo celular, es decir, son específicos de fase y actúan en una fase específica del ciclo celular, o se unen al ADN y actúan de una forma no específica del ciclo celular, es decir, no son específicos del ciclo celular y operan por otros mecanismos.

10 Los agentes antineoplásicos de utilidad combinados con los compuestos y sus sales, o solvatos de la fórmula I incluyen los siguientes:

15 (1) agentes antineoplásicos específicos de ciclo celular que incluyen, pero sin limitación, diterpenoides tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de vinca tales como vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina; fluorodesoxiuridina; antimetabolitos tales como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina; y camptotecinas tales como 9-amino camptotecina, irinotecán, topotecán, CPT-11 y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etlenedioxi-20-camptotecina;

20 (2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos que incluyen, pero sin limitación, agentes de alquilación tales como melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfán, carmustina, lomustina y dacarbazine; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatina, carboplatina y oxaliplatinina; y

25 (3) otros agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero sin limitación, antiestrógenos tales como tamoxífeno, toremífeno, raloxífeno, droloxífeno y yodoxífeno; progestinas tales como megestrol acetato; inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano; antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, y ciproterona acetato; agonistas y antagonistas de LHRH tales como goserelín acetato y luprolida, inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa tales como finasterida; inhibidores de metaloproteinasa tales como marimastat; antiprogestinas; inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de urocinasa; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como inhibidores de las funciones del factor de crecimiento hepatocítico; de erb-B2, erb-B4, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, y TIE-2 (distintos de los inhibidores de VEGFR y TIE-2 que se describen en la presente invención); y otros inhibidores de tirosinas cinasas tales como inhibidores de CDK2 e inhibidores de CDK4.

35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o solvatos, se cree que tienen actividad anticancerosa provocada por la inhibición de la proteína cinasa TIE-2 y/o VEGFR-2 y su efecto sobre las líneas celulares cuyo crecimiento depende de la actividad de las proteína cinasas TIE-2 y/o VEGFR-2.

40 La presente invención así también proporciona compuestos de la fórmula (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento médico y, en particular, en el tratamiento de trastornos mediados por al menos una de actividad inapropiada de TIE-2 y VEGFR-2.

45 La actividad inapropiada de TIE-2 y/o VEGFR-2 a la que se hace referencia en la presente memoria es cualquier actividad de TIE-2 y/o VEGFR-2 que se desvía de la actividad normal de TIE-2 y/o VEGFR-2 que se espera en un sujeto mamífero particular. La actividad inapropiada de TIE-2 y/o VEGFR-2 puede ser en forma, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad, o una aberración en la cronología y/o control de la actividad de TIE-2 y/o VEGFR-2. Dicha actividad inapropiada puede ser provocada entonces, por ejemplo, por la hiperexpresión o mutación de la proteína cinasa que provoca una activación inapropiada o incontrolada. Además, también se entiende que la actividad indeseada de TIE-2 y/o VEGFR-2 puede estar localizada en una fuente anormal, tal como un cáncer. Es decir, el nivel de la actividad de TIE-2 y/o VEGFR-2 no tiene que ser anormal para que se considere inapropiada, sino que la actividad se derive de una fuente anormal. De forma similar, la angiogénesis inapropiada a la que se hace referencia en la presente memoria es cualquier actividad angiogénesa que se desvía de la actividad angiogénesa normal esperada en un sujeto mamífero particular. La angiogénesis inapropiada puede ser en forma, por ejemplo, de un aumento anormal de la actividad, o una aberración de la cronología y/o del control de la actividad angiogénesa. Dicha actividad inapropiada puede ser provocada entonces, por ejemplo, por la hiperexpresión o mutación de una proteína cinasa que provoca una activación inapropiada o incontrolada. Además, también se entiende que la actividad angiogénesa no deseada puede estar localizada en una fuente anormal, tal como un cáncer. Es decir, el nivel de actividad angiogénesa no tiene que ser anormal para que se considere inapropiada, sino que la actividad se deriva de una fuente anormal.

55 La presente invención se refiere a los compuestos de la invención para usar en los procedimientos de regular, modular o inhibir TIE-2 y/o VEGFR-2 para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad no regulada de TIE-2 y/o VEGFR-2. En particular, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con ciertas quimioterapias contra el cáncer ya existentes y/o usarse para devolver la eficacia a ciertas quimioterapias contra el cáncer ya existentes y la radiación.

- Los compuestos de la presente invención también son de utilidad en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a los mamíferos que se caracterizan por la proliferación celular en el área de trastornos asociados a la neovascularización y/o a la permeabilidad vascular que incluyen trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos que incluyen artritis y restenosis; trastornos fibróticos que incluyen cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de las células mesangiales que incluyen glomerulonefritis, neuropatía diabética, nefrosclerosis cancerosa, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo en el transplante de órganos y glomerulopatías; y trastornos metabólicos que incluyen soriasis, diabetes sacarina, cicatrización de heridas crónica, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.
- Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que se caracteriza por al menos uno de actividad inapropiada de TIE-2 y VEGFR-2. En una realización preferida, el trastorno es un cáncer susceptible.
- Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y tumores malignos.
- El mamífero que requiere tratamiento con un compuesto de la presente invención es habitualmente un ser humano.
- En otra realización, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos y los agentes que inhiben la función de los receptores de factores de crecimiento pueden administrarse combinados a un mamífero para el tratamiento de un trastorno mediado por al menos uno de actividad inapropiada de TIE-2 y/o VEGFR-2, por ejemplo en el tratamiento de cáncer. Dichos receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGFR, PDGFR, erbB2, erbB4, VEGFR, y/o TIE-2. Los receptores de los factores de crecimiento y los agentes que inhiben la función de los receptores de los factores de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818 y en Shawver y cols. DDT Vol 2, n.º 2 febrero de 1997.
- Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos y el agente para inhibir la función de los receptores de factores de crecimiento pueden emplearse combinados de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada. La combinación puede emplearse combinada de acuerdo con la invención para la administración concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas diferentes que incluyen uno de los compuestos. De forma alternativa, la combinación puede administrarse por separado de forma secuencial en la que una se administra primero y la otra segunda o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.
- En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal, o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno en un mamífero, caracterizándose dicho trastorno por la angiogénesis inapropiada. En una realización, la actividad angiogénesa inapropiada es debida al menos a una de actividad inapropiada VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 o TIE-2. En otra realización, la angiogénesis inapropiada es debida a la actividad inapropiada de VEGFR2 y TIE-2. En una realización adicional, el uso incluye además el uso de un inhibidor de VEGFR2 para preparar dicho medicamento junto con los compuestos de la fórmula (I) o sus sales o solvatos. Preferiblemente el trastorno es un cáncer susceptible.
- La combinación de un compuesto de la fórmula (I) o sus sales o solvatos con un inhibidor de VEGFR2 puede emplearse combinada de acuerdo con la invención para la administración de forma concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas diferentes que incluyen uno de los compuestos. De forma alternativa, la combinación puede administrarse por separado de forma secuencial en la que una se administra primero y la otra segunda o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.
- Los compuestos de esta invención pueden elaborarse mediante una variedad de procedimientos, que incluyen reacciones químicas estándar. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado definido anteriormente a no ser que se indique lo contrario. Más adelante se describen los procedimientos de síntesis general ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de trabajo.
- Los compuestos de general fórmula (I) pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se describen en parte mediante los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas que se describen más adelante, se entiende claramente que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos estándar de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de los compuestos usando procedimientos que son fácilmente obvios para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de la Fórmula (I). Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles e incluye no sólo los compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando

se desea un compuesto como enantiómero único, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material inicial puede efectuarse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

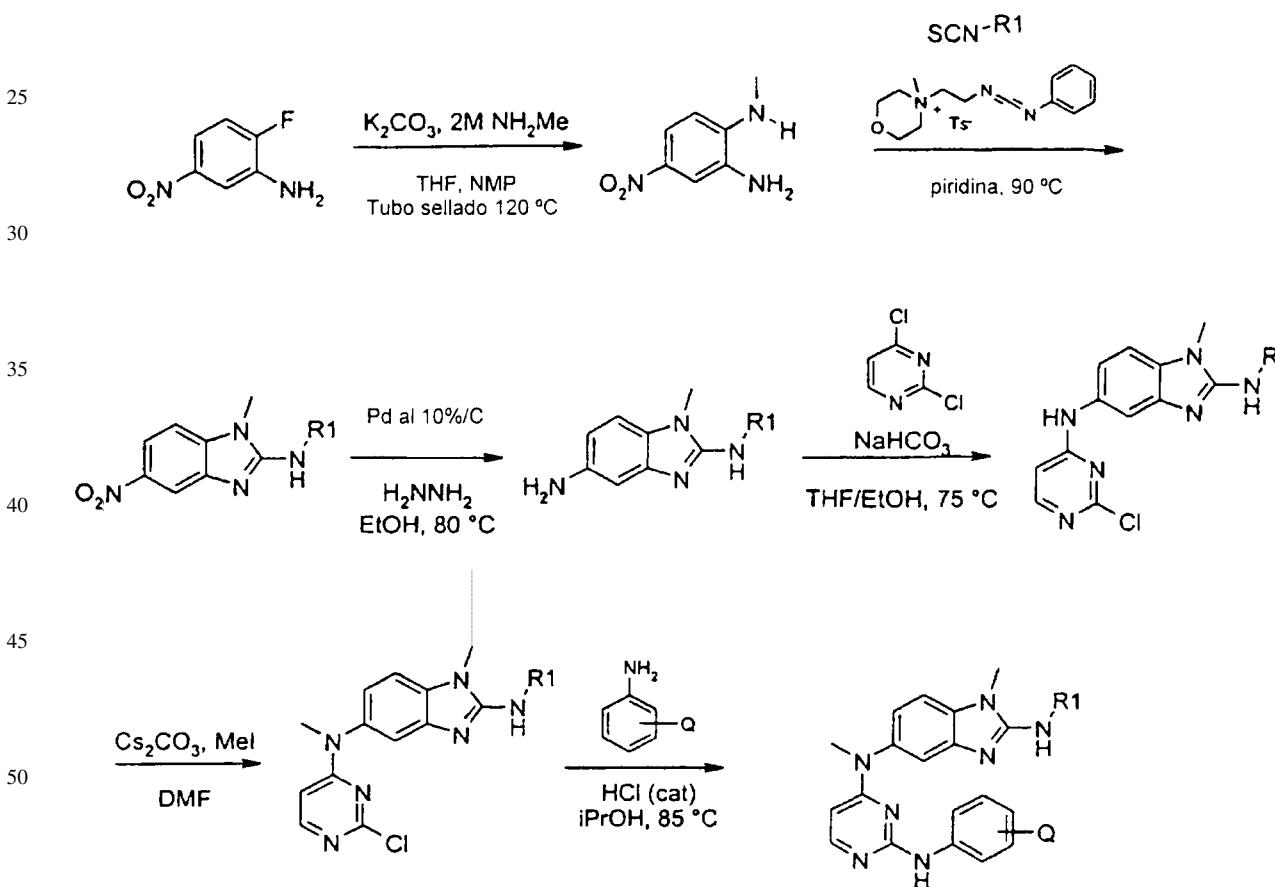
Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las secuencias de síntesis que se ilustran en los Esquemas 1, 2, 3, 4, y 5 y se detallan adicionalmente en la sección de Ejemplos siguiente.

10 El Esquema 1 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de N-alquil y N-bencil 2-aminobenimidazoles de la Fórmula I. Es decir, los compuestos de la fórmula I en los que D es $-\text{NRR}^1$. En este esquema R es hidrógeno, R^1 es tal como se define anteriormente, y Q representa 1 o más sustituyentes tal como se define para Q_1 , Q_2 , y Q_3 anteriormente.

15

Esquema 1

20



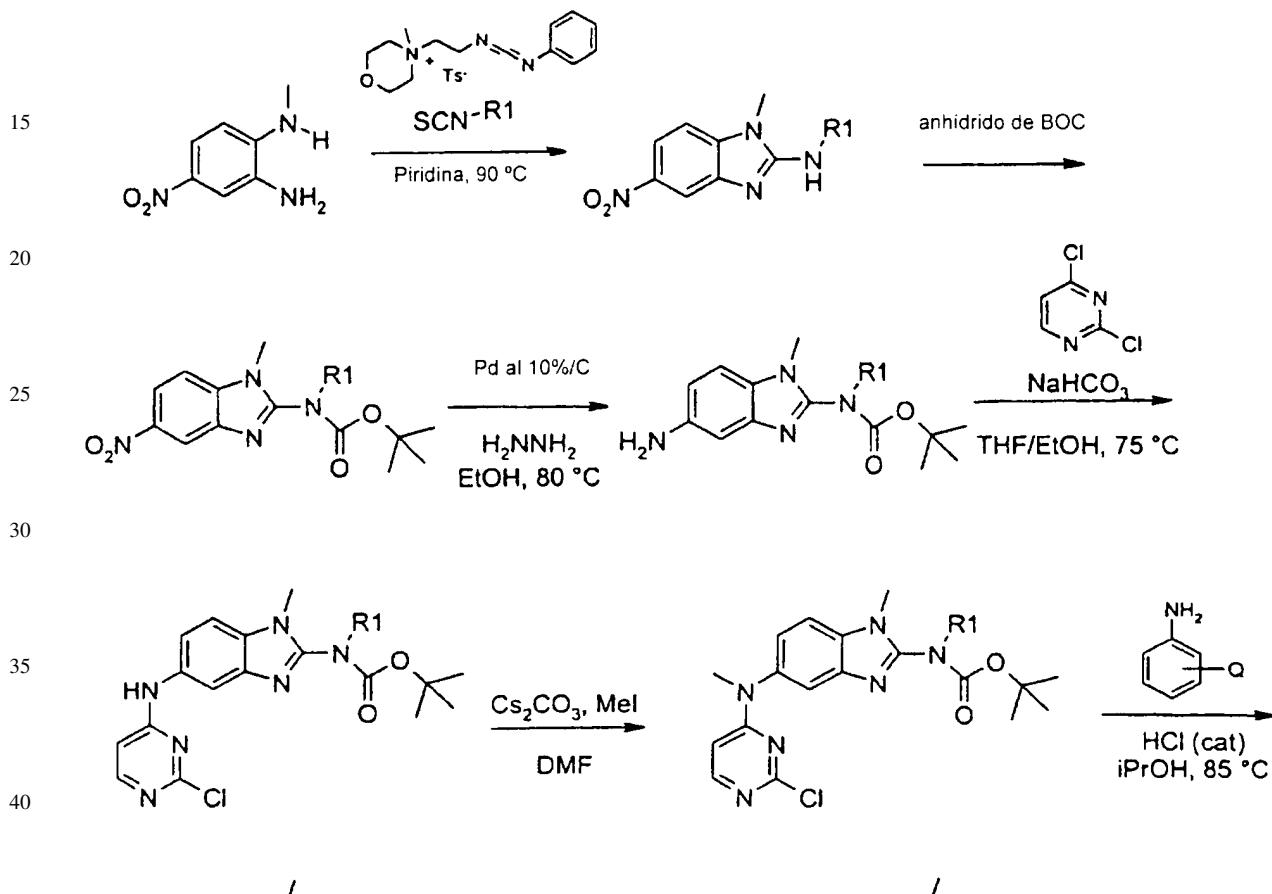
ES 2 290 479 T3

El Esquema 2 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de N-aryl-2-aminobencimidazoles de la Fórmula I. Es decir, aquellos compuestos de la fórmula I en los que D es $-\text{NRR}^1$. En este esquema R es hidrógeno, R^1 es arilo o arilalquilo, y Q representa 1 o más sustituyentes tal como se define para Q_1 , Q_2 , y Q_3 anteriormente.

5

Esquema 2

10



55

60

65

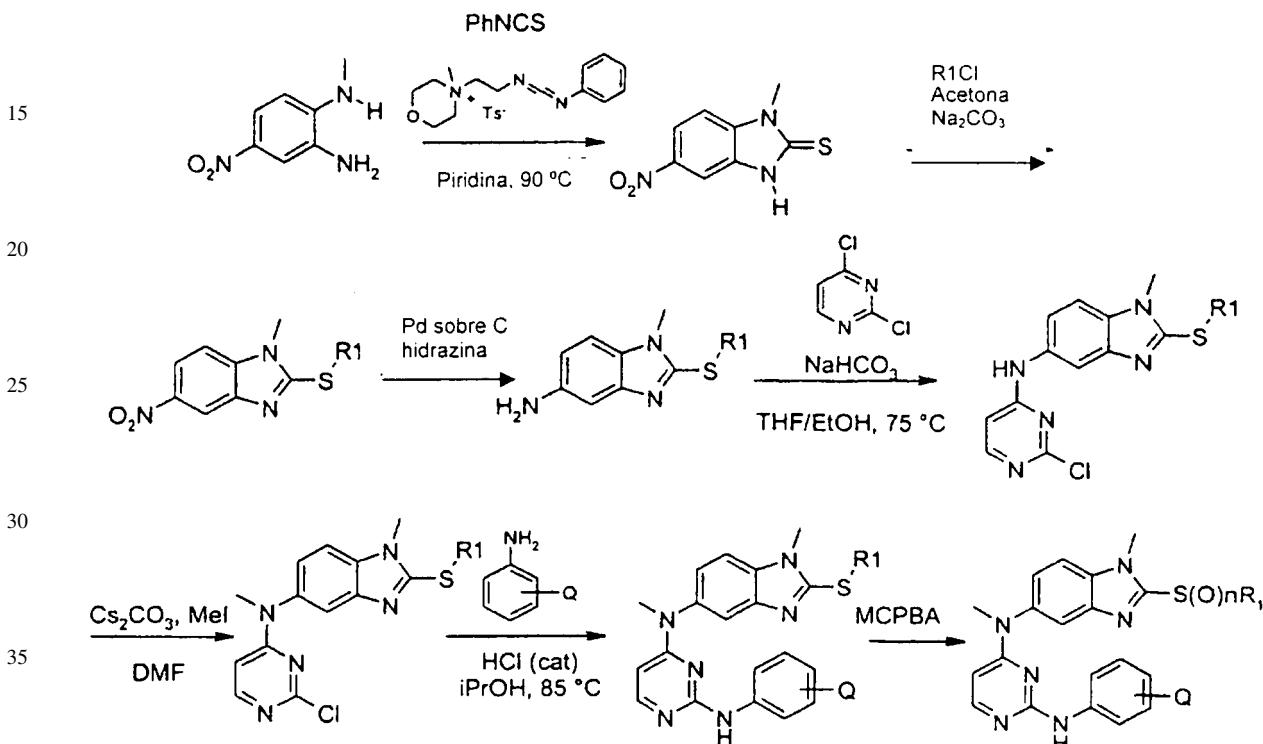
ES 2 290 479 T3

El Esquema 3 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de alquil-tiobencimidazoles de la Fórmula I. Es decir, aquellos compuestos de la fórmula I en los que D es $-\text{SR}^1$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$. En este esquema R^1 es tal como se define, n es 1 o 2, y Q representa 1 o más sustituyentes tal como se define para Q_1 , Q_2 , y Q_3 anteriormente.

5

Esquema 3

10



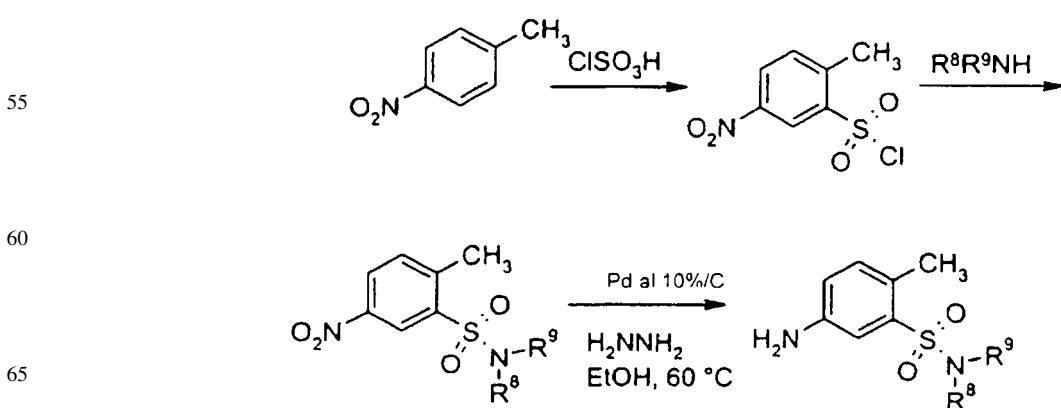
40

El Esquema 4 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de fracciones del extremo de derivados de aminobencimidazoles de la Fórmula I. Es decir, aquellos compuestos de la fórmula I en los que Q representa 1 o más sustituyentes tal como se define para Q_1 , Q_2 , Q_3 anteriormente. También, R^8 y R^9 son tal como se define n anteriormente.

45

Esquema 4

50



ES 2 290 479 T3

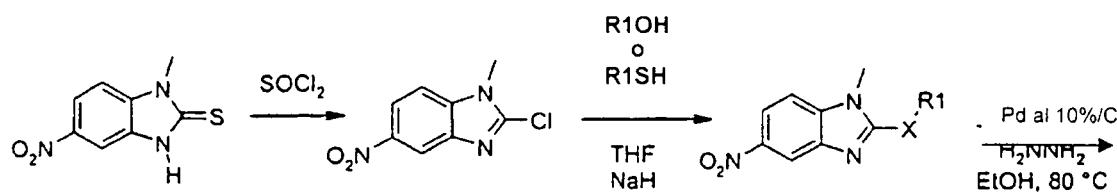
El Esquema 5 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de 2-alcoxi, 2-fenoxi, y 2-tiofenoxi bencimidazoles de la Fórmula I. Es decir, aquellos compuestos de la fórmula I en los que X es un heteroátomo de D tal como se define anteriormente, R¹ es alcoxi, ariloxi, o aralcoxi, n es 1 ó 2, y Q representa 1 o más sustituyentes tal como se definen para Q₁, Q₂, y Q₃ anteriormente.

5

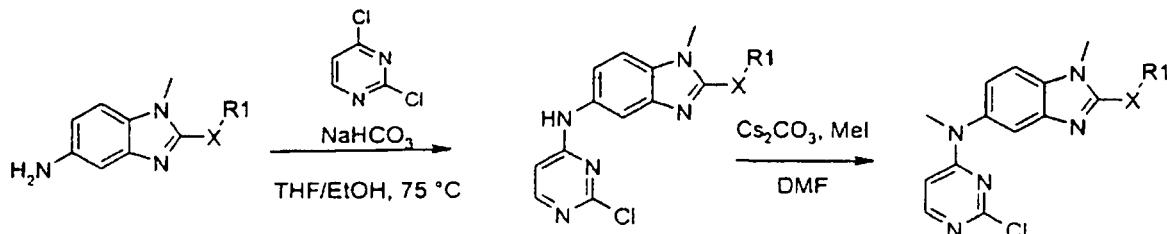
10

Esquema 5

15
20

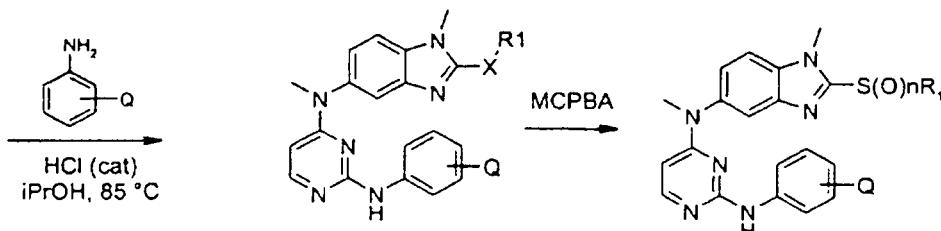


25
30



35

40
45



50

55

60

65

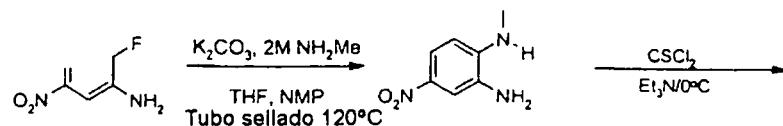
ES 2 290 479 T3

El Esquema 6 ilustra el esquema de síntesis para la preparación de derivados de bencimidazolheteroarilaminas de la fórmula (I), en los que se utiliza oxazol como grupo heteroarilo específicos:

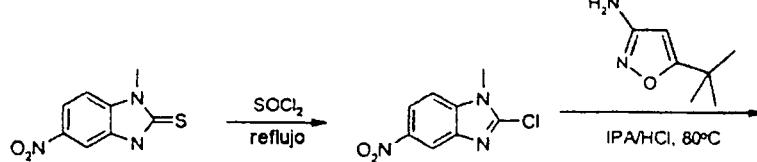
5

Esquema 6

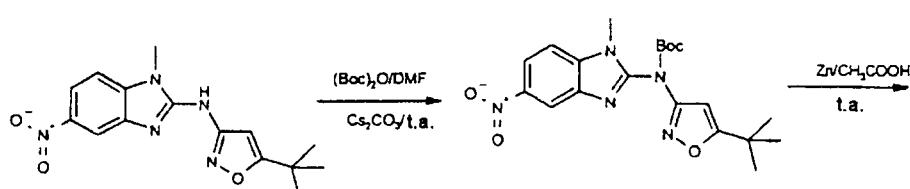
10



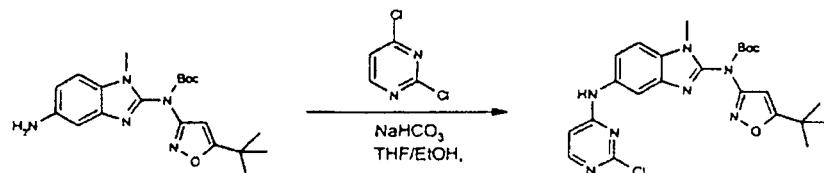
20



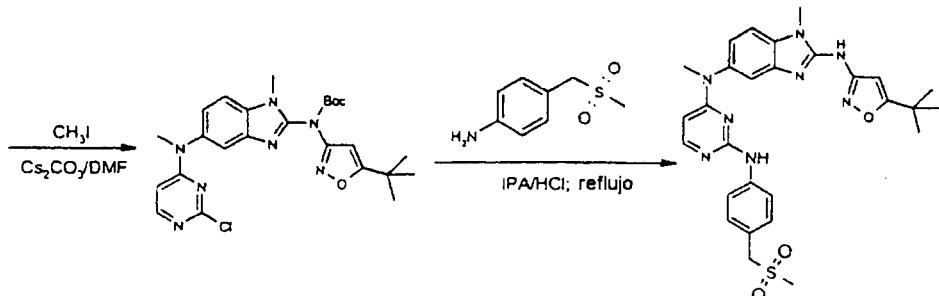
25



30



45



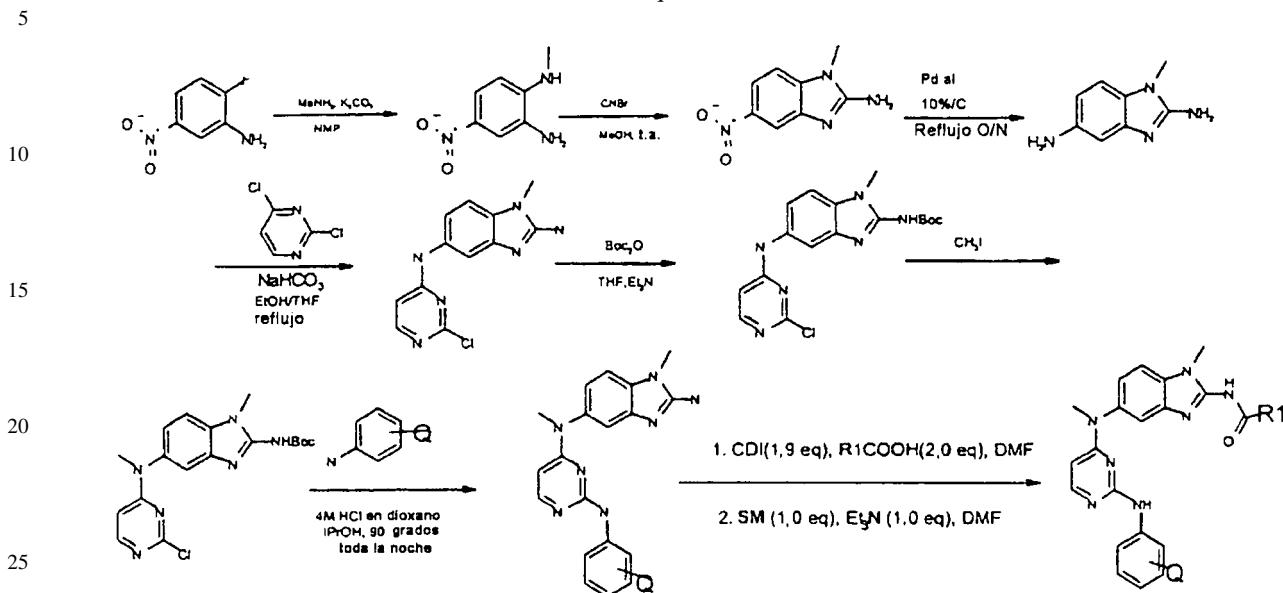
50

60

65

El Esquema 7 siguiente ilustra un esquema de síntesis para la preparación de bencimidazolamidas de la fórmula (I) y (II). R¹ es tal como se define anteriormente y Q representa Q₁, Q₂, y/o Q₃ tal como se definen anteriormente.

Esquema 7



Ciertas realizaciones de la presente invención se ilustrarán únicamente a modo de ejemplo. Los datos físicos que se proporcionan para los compuestos de los ejemplos son consistentes con la estructura asignada de aquellos compuestos.

Ejemplos

Tal como se usa en la presente memoria, los símbolos y convenciones que se usan en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los que se usan en la bibliografía contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan las abreviaturas de una letra o de tres letras, para denotar los restos aminoacídicos que se asume que están en configuración L a no ser que se especifique lo contrario. A no ser que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y por toda esta memoria descriptiva:

40 g (gramos);

mg (miligramos);

45 1 (litros);

ml (mililitros);

50 μ l (microlitros);

psi (libras por pulgada cuadrada);

M (molar);

55 mM (milimolar);

i.v. (intravenoso);

Hz (hertzios);

60 MHz (megahertzios);

mol (moles);

mmol (milimoles);

65 ta (temperatura ambiente);

min (minutos);

h (horas);
5 pf (punto de fusión);
TLC (cromatografía en capa fina);
Tr (tiempo de retención);
10 RP (fase inversa);
MeOH (metanol);
i-PrOH (isopropanol);
15 TEA (trietilamina);
TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);
20 THF (tetrahidrofurano);
DMSO (sulfóxido de dimetilo);
25 AcOEt (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);
DCM (diclorometano);
30 DCE (dicloroetano);
DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilurea);
35 CDI (1,1,-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformiato isobutílico);
40 HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);
HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
45 mCPBA (ácido metacloroperbenzoico);
EDC (clorhidrato de etilcarbodiimida);
BOC (terc-butiloxicarbonilo);
50 FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciohexilcarbodiimida);
55 CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo);
atm (atmósfera);
60 TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);
TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);
65 TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);

BSA (albúmina de suero bovino);
 5 ATP (adenosintrifosfato);
 HRP (peroxidasa de rábano);
 10 DMEM (medio de Tagle modificado por Dulbecco)
 HPLC (cromatografía líquida de presión elevada);
 15 BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);
 TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);
 HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilauronio);
 20 HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico);
 DPPA (difenilfosforilazida);
 25 fHNO₃ (HNO₃ de pirólisis); y
 EDTA (ácido etilendiaminatetraacético).

Todas las referencias a éter son a dietiléter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A no ser
 25 que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se
 realizan en atmósfera inerte a temperatura ambiente a no ser que se indique lo contrario.

Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un aparato Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400,
 30 Brucker AVANCE-400, o General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón
 (ppm, en unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de difracción
 describen multiplicidades aparentes y se denominan s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete),
 m (multiplete), br (ancho).

Las HPLC se registraron en un sistema Gilson HPLC o Shimazu HPLC con las siguientes condiciones. Columna:
 35 50 X 4,6 mm (di) de acero inoxidable con Fenomenex Luna C-18 de 5 μ m; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: fase A
 = acetato de amonio 50 mM (a pH 7,4), fase B = acetonitrilo, 0-0,5 min (A: 100%, B: 0%), 0,5-3,0 min (A: 100-0%,
 B: 0-100%), 3,0-3,5 min (A: 0%, B: 100%), 3,5-3,7 min (A: 0-100%, B: 100-0%), 3,7-4,5 min (A: 100%, B: 0%);
 Detección: UV 254 nm; volumen inyectado: 3 ml.

40 Los espectros de masas de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL
 SX-102, o un SCIEX-APIii; los CL-EM se registraron en un aparato Micromass 2MD y Waters 2690; los EM de
 alta resolución se obtuvieron usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masas se obtuvieron
 mediante procedimientos de ionización por electrospray (IES), ionización química (CI), impacto de electrones (EI)
 45 o bombardeo con átomos rápidos (FAB). Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet
 510 FT-IR usando una cubeta de NaCl de 1 mm. Los espectros de masas adicionales se obtuvieron en un sistema de
 CL/EM de acceso abierto usando ionización por electrospray. Condiciones de la CL: 4,5% a 90% de CH₃CN (0,02%
 de TFA) en 3,2 min con un retardo de 0,4 min y 1,4 min de reequilibrado; la detección por EM, UV a 214 nm, y un
 detector de difracción de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18).

50 La mayoría de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice Merck de
 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido etanólico fosfomolíbdico al 5% o solución de p-anisaldehído.
 La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (230-400 mesh, Merck).

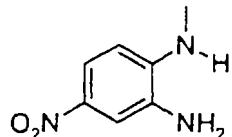
Ejemplo del intermedio 1

55 N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N⁵-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina



(A) *N*¹-*metil-4-nitro-1,2-bencenodiamina*

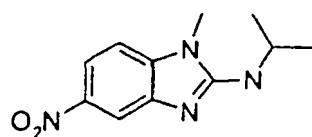
5



10 A una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (5 g, 32 mmol) en 40 ml *N*-metilpirrolidinona en un recipiente de reacción sellado se añadió carbonato potásico (9,0 g, 50,0 mmol) y una solución de metilamina (32 ml, 2 M en THF) y la reacción se calentó a 120°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 400 ml de agua. El precipitado resultante se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rojo. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,54 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

15 (B) *1-metil-N-(1-metiletil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina*

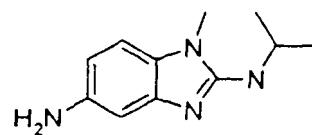
20



25 A una solución de N¹-1-metil-4-nitro-1,2-bencenodiamina (2,0 g, 12,0 mmol) en piridina (20 ml) se añadió isotiocianato de isopropilo (1,41 g, 13,2 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 1 h, se añadió meto-p-toluenosulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida (6,6 g, 15,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a un residuo rojo. Este se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (4 x 125 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a un sólido naranja. Se añadió MeOH, y el sólido se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (2,4 g, 85%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,88 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,56 (s, 3), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z en la EM (IES) = 235 [M+H]⁺.

35 (C) *1-metil-N²-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

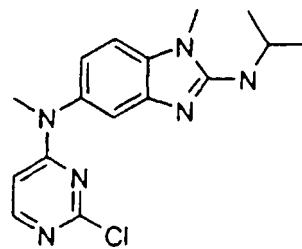
40



45 A una solución de *1-metil-N-(1-metiletil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina* (2,15 g, 9,2 mmol) y Pd al 10%/C (500 mg) en etanol (60 ml) se añadió hidrazina (5 ml) y la reacción se calentó a 80°C. Después de que la TLC mostró que se había consumido el material inicial, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través una capa de celite. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,1 y 2,1 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,43 (br s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

50 (D) *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

55



60

65 A una solución de 1-metil-N²-(1-metiletil)-1H bencimidazol-2,5-diamina (1,46 g, 7,2 mmol) en THF (7 ml) y etanol (21 ml) se añadió NaHCO₃ (1,81 g, 21,6 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (2,68 g, 18 mmol) y la reacción se calentó a 75°C. Después de 5 h, la reacción se filtró en caliente y se concentró dando una espuma gris. Se añadió éter y el sólido se filtró y se secó proporcionando N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-isopropil-1-metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina en forma de un sólido blanquecino.

5 N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -isopropil-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se disolvió en DMF (21 ml) y se añadió carbonato de cesio (6,84 g, 21 mmol). Después de 15 min, se añadió yodometano (0,70 ml, 11,2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que la TLC mostró que se había consumido el material inicial, la reacción se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron dando una espuma roja. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,10 g, 46% en dos etapas). RMN de 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H). m/z en la EM (IES) = 331 [M+H]⁺.

10

Ejemplo del intermedio 2

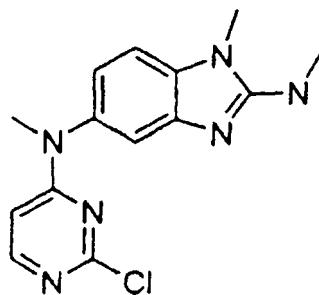
15

N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^2 , N^5 ,1-trimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

16

20

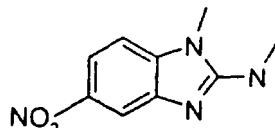
25



30

(A) N , I -dimetil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

35



40

40 N^1 -metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isocianato metílico (0,90 ml, 13,2 mmol) se acopla-
ron usando el procedimiento del ejemplo uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,32 g, 53%). RMN de 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,55 (d, 3H), 2,95 (d, J = 4,5 Hz, 3H).

50

(B) N^2 , I -dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

45

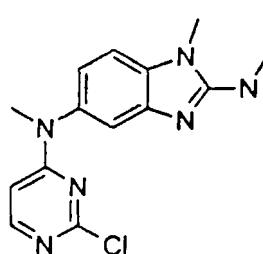
N,1-dimetil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo usando el procedimiento del ejemplo uno sección C pro-
porcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 163 [M+H]⁺.

55

(C) N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^2 , N^5 ,1-trimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

60

65



$N^2,1$ -dimetil- $1H$ -bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de 1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,07 (br s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,4 Hz, 3H).

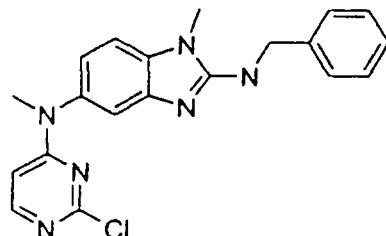
5

Ejemplo del intermedio 3

N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- $N^5,1$ -dimetil- N^2 -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2,5-diamina

10

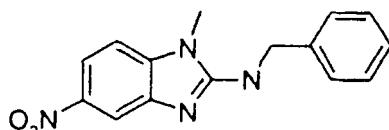
15



20

(A) 1 -metil-5-nitro- N -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2-amina

25



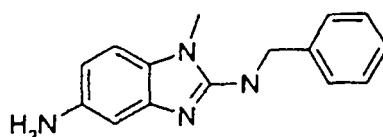
30

N^1 -Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isotiocianato bencílico (1,75 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,4 g, 71%). RMN de 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 6H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H) ppm.

35

(B) 1 -metil- N^2 -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2,5-diamina

40



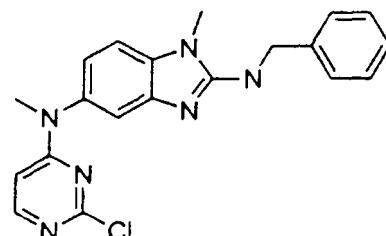
45

1-metil-5-nitro- N -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2-amina (2,4 g, 8,5 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (2,01 g, 94%). RMN de 1H (300 MHz, DMSO) δ 7,28-7,39 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 8,2 y 1,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H).

50

(C) N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- $N^5,1$ -dimetil- N^2 -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2,5-diamina

55



60

1-metil- N^2 -(fenilmetil)- $1H$ -bencimidazol-2,5-diamina (2,01 g, 8 mmol) se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,20 g, 40%). RMN de 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,46 (m, 7H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2 y 1,9 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 379 [M+H]⁺.

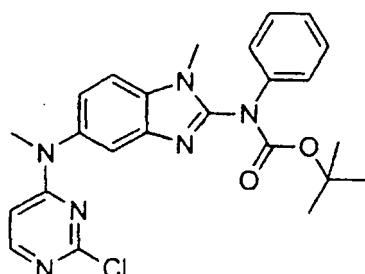
Ejemplo del intermedio 4

{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

5

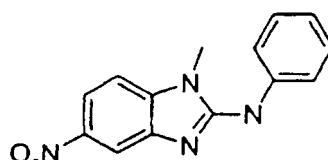
10

15



20

25

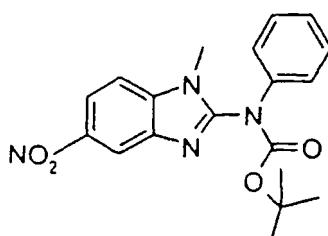
(A) 1-metil-5-nitro-*N*-fenil-1*H*-bencimidazol-2-amina

35

(B) (1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

40

45

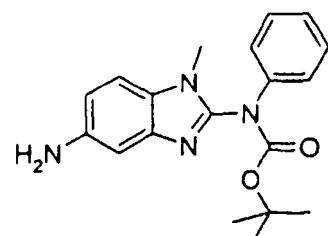


55

(C) (5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

60

65

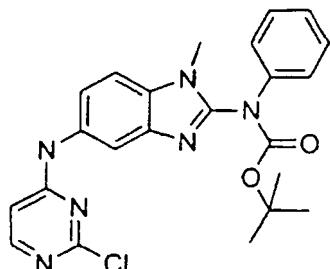


(1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,11 g, 3 mmol) se redujo por el procedimiento del ejemplo uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,03 g, >95%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,31-7,40 (m, 4H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 4,78 (br s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

5

(D) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)antino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

10



15

20

A una solución de (5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato 1,1-dimetiletilo (1,03 g, 3,0 mmol) en THF (3 ml) y etanol (9 ml) se añadió NaHCO₃ (0,76 g, 9,0 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (0,89 g, 6,0 mmol) y la reacción se calentó a 75°C. Después de 5 h, la reacción se filtró en caliente y se concentró dando una espuma gris. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (0,98 g, 73%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

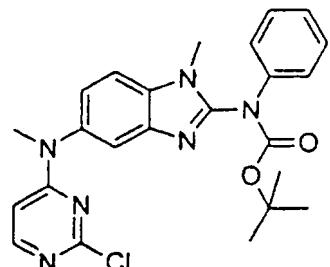
25

(E) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

30

35

40



{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,97 g, 2,2 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió carbonato de cesio (2,15 g, 6,6 mmol). Después de 15 min, se añadió yodometano (0,20 ml, 3,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que la TLC mostró que se había consumido el material inicial, la reacción se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando una espuma roja. El material en bruto se purificó a través gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,80 g, 78% en dos etapas). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 465 [M+H]⁺.

45

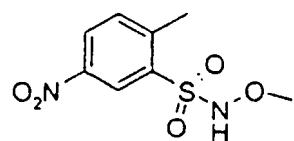
50

Ejemplo del intermedio 5

55

2-metil-*N*-(metiloxi)-5-nitrobencenosulfonamida

60



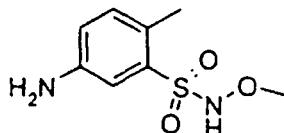
Se añadió 4-nitrotolueno (15 g, 73 mmol) a ácido clorosulfónico frío (25 ml, 365 mmol) en porciones de 0,5 g durante un periodo de 10 minutos. La solución se agitó en el baño helado durante 10 minutos después se introdujo en un baño de aceite a 65°C y se calentó durante 7 h al aire. La solución marrón oscuro resultante se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió lentamente sobre una solución de agua helada (400 ml). La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron con MgSO₄, y se concentraron dando un aceite marrón, que se disolvió en

1,4-dioxano (100 ml) y se combinaron con clorhidrato de metoxilamina (50 ml de una solución acuosa al 25%, 165 mmol, Aldrich). Esta solución se enfrió en un baño de hielo, y se trató con trietilamina (30 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua con hielo (100 ml) y la solución se extrajo con EtOAc. Las 5 fases orgánicas se secaron con MgSO_4 , y se concentraron dando un sólido marrón (16 g, 67 mmol). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,9 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo del intermedio 6

10 *5-amino-2-metil-N-(metiloxi)bencenosulfonamida*

15

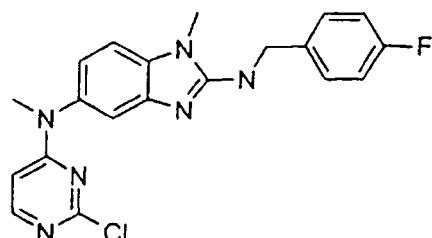


20 *N*-Metoxi-2-metil-5-nitrobencenosulfonamida (0,5 g, 2 mmol) se combinó con paladio al 10% sobre carbono (0,05 g), etanol (10 ml), e hidrazina (1 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se filtró a través celite, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice con metanol en diclorometano. El producto fue un sólido blanquecino (0,28 g, 1,3 mmol). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,3 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

25 Ejemplo del intermedio 7

25 *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-[(4-fluorofenil)metil]-*N*³,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

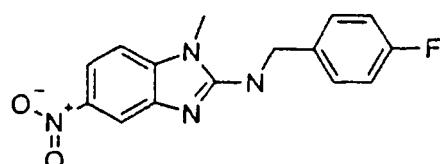
30



35

40 (A) *N*-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

40

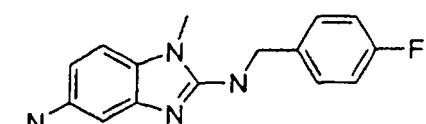


50 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12 mmol) e isotiocianato de 4-fluorobencilo (2,21 g, 13,2 mmol) se acoplarón usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,16 g, 60%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6 y 1,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H).

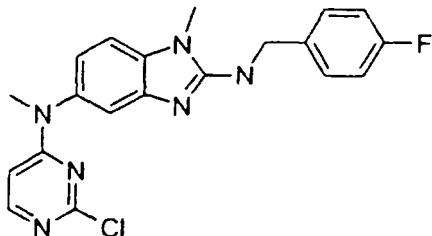
55

(B) *N*²-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

60



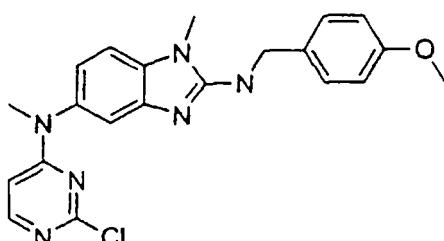
65 *N*-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (2,16 g, 7,2 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,77 g, 70%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,39-7,44 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,96-6,99 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-[(4-fluorofenil)metil]-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

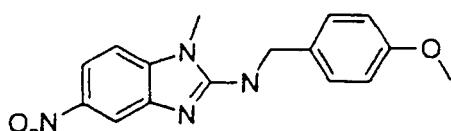
15 *N*²-[(4-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (603 mg, 23% en dos etapas). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

20 m/z en la EM (IES) = 397 [M+H]⁺.

Ejemplo del intermedio 8

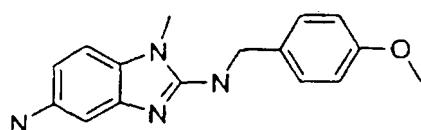
(25) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*²-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

40 (A) 1-metil-*N*-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

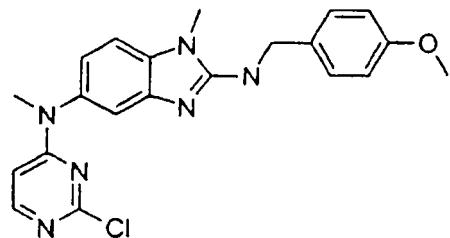


50 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12 mmol) e isocianato de 4-metoxibencilo (2,37 g, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,00 g, 41%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H), 6,859 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

55 (B) 1-metil-*N*²-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

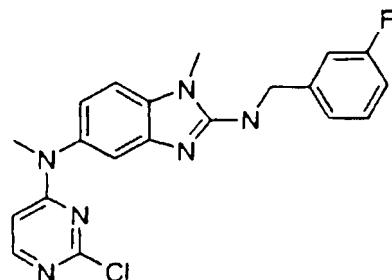
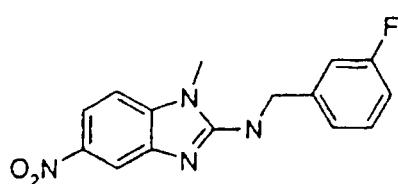


65 *1*-metil-*N*-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (1,99 g, 4,9 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,68 g, 91%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,21 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

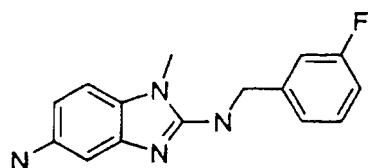
(C) *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

15 *1-metil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-bencimidazol-2,5-diamina* se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (910 mg, 51% en dos etapas). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,82-6,89 (M, 3H), 6,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 409 [M+H]⁺.

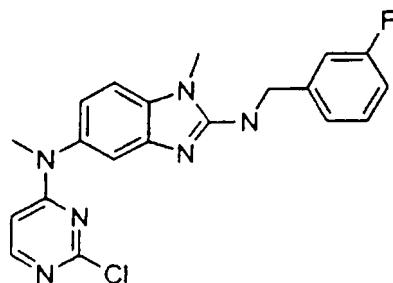
20 Ejemplo del intermedio 9

N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N²-{[3-fluorofenil]metil}-N³,1-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina35 (A) *N-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina*

45 N¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (1,4 g, 8,4 mmol) e isocianato de 3-fluorobencilo (1,26 ml, 9,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,40 g, 56%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,4 y 2,1 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,20-7,25 (M, 2H), 7,07 (td, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H).

50 (B) *N²-{[3-fluorofenil]metil}-1-metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

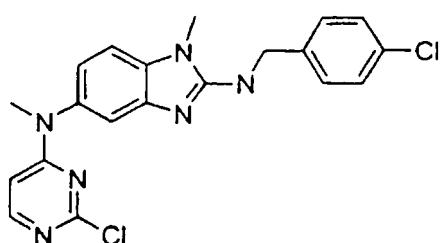
65 *N-[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina* (1,39 g, 4,6 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,12 g, 90%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,30-7,38 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,00-7,06 (M, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 8,1 y 2,1 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,42 (br s, 2H), 3,42 (s, 3H).

(C) N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^2 -[(3-fluorofenil)metil]- N^5 ,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

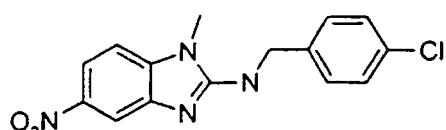
N^2 -[(3-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

20

Ejemplo del intermedio 10

25 N^2 -[(4-clorofenil)metil]- N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^3 ,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina(A) N -[(4-clorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

40

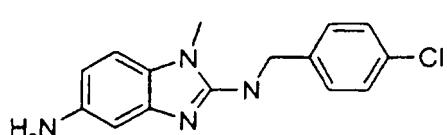


N^1 -Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isotiocianato de 4-clorobencilo (2,42 g, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,82 g, 74%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 5H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 317 [M+H] $^+$.

50

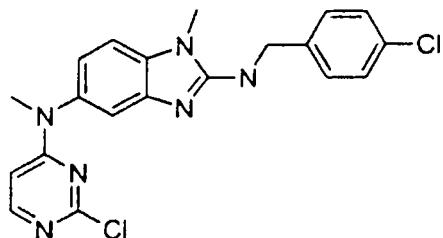
(B) N^2 -[(4-clorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

55



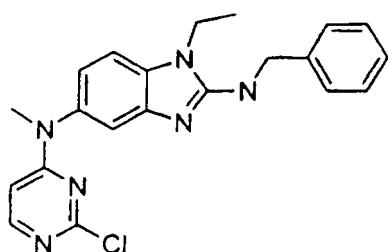
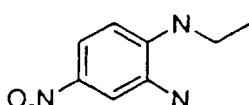
N -[(4-clorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (2,82 g, 8,9 mmol) se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,43 g, 96%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,33-7,41 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

65

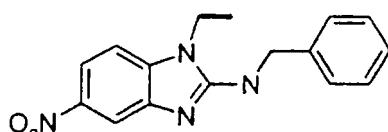
(C) *N*²-[(4-clorofenil)metil]-*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

15 *N*²-[(4-clorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (2,43 g, 8,5 mmol) se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa (1,93 g, 55%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,34-7,42 (M, 4H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,01 (D, J = 4,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 413 [M+H]⁺.

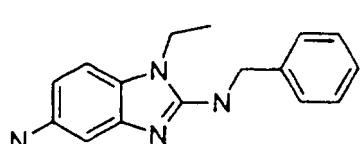
20 Ejemplo del intermedio 11

*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-etil-*N*⁵-metil-*N*²-(fenilmetil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina35 (A) *N*¹-etil-4-nitro-1,2-bencenodiamina (2-amino-4-nitrofenil)etilamina

2-fluoro-5-nitroanilina (5 g, 32 mmol) y una solución de etilamina (32 ml, 2M en THF) se acoplaron de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección A proporcionando el compuesto del título en forma de un dark sólido rojo 4,16 g, 72%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,51 (dd, J = 8,7 y 2,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45 (B) 1-etil-5-nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-bencimidazol-2-amina

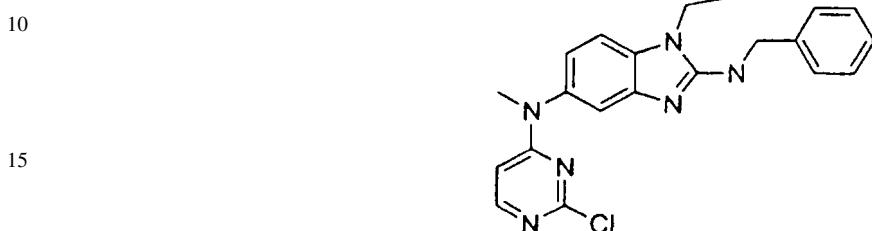
55 *N*¹-etil-4-nitro-1,2-bencenodiamina y (2-amino-4-nitrofenil)etilamina (2,0 g, 11,0 mmol) e isotiocianato bencílico (1,60 ml, 12,1 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 61%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,21-7,39 (m, 6H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

60 (C) 1-etil-*N*²-(fenilmetil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

ES 2 290 479 T3

5 *1-metil-5-nitro-N-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2-amina* (2,0 g, 6,7 mmol) se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,6 g, 90%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,24-7,38 (m, 4H), 7,21 (M, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

(D) *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-etil-N⁵-metil-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

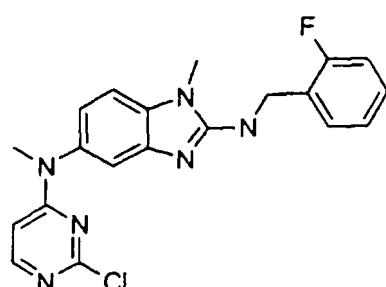


20 *1-etil-N⁵-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina* (1,6 g, 6 mmol) se acopló y se metiló siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 393 [M+H]⁺.

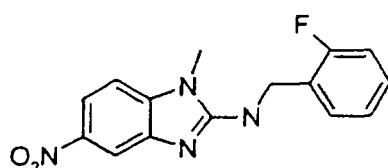
25

Ejemplo del intermedio 12

30 *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N²-[(2-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina*

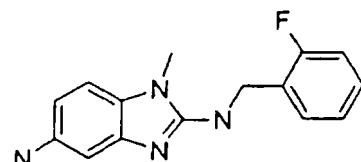


(A) *N-[2-fluorofenil]metil]-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina*



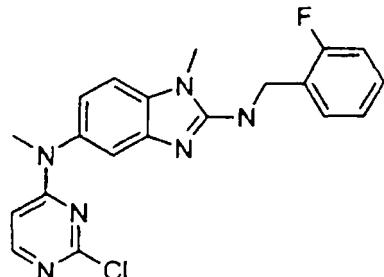
55 *N¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina* (2,0 g, 12 mmol) e isocianato de 2-fluorobencilo (1,81 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,0 g, 56%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,13-7,23 (m, 2H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H]⁺.

(B) *N²-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina*



5 *N*⁵-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,74 g, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,42-7,47 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 8,2 y 2,2 Hz, 1H), 5,00 (br s, 2H) 4,58 (m, 2H), 3,43 (s, 3H).

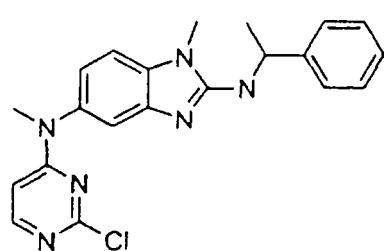
(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-[(2-fluorofenil)metil]-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina



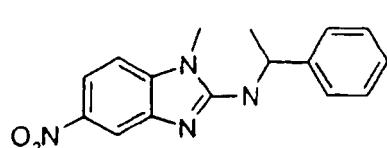
20 *N*²-[(2-fluorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,41-7,48 (M, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 397 [M+H]⁺.

25 Ejemplo del intermedio 13

30 *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*²-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

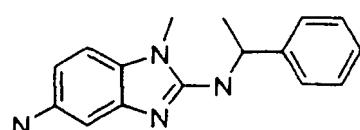


40 (A) 1-metil-5-nitro-*N*-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2-amina

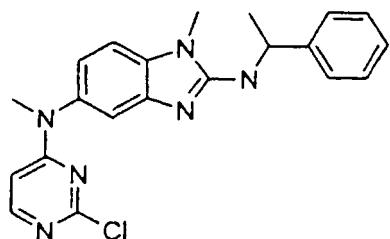


45 50 N¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12 mmol) e isotiocianato de 1-feniletilo (2,15 g, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,2 g, 34%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,87-7,94 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

55 (B) 1-metil-*N*²-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina



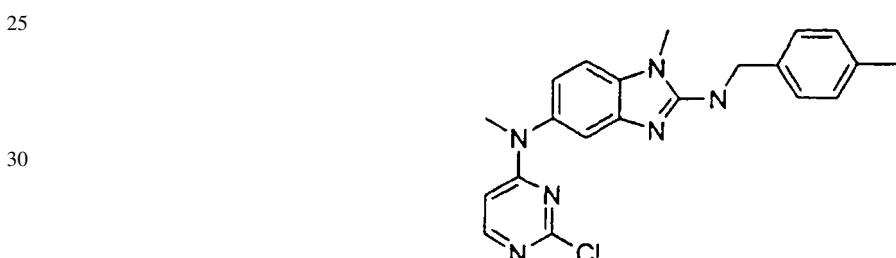
60 65 1-metil-5-nitro-*N*-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,2 g, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 8,2 y 2,0 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*²-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

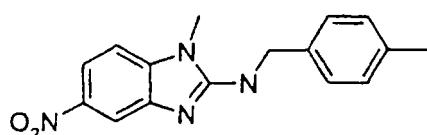
15 *1-metil-N*²-(1-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,84 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 393 [M+H]⁺.

20 Ejemplo del intermedio 14

*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*²-[(4-metilfenil)metil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

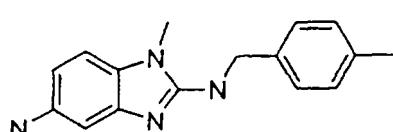


35 (A) *1-metil-N*-[(4-metilfenil)metil]-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

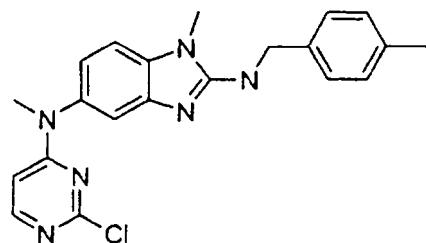


50 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12 mmol) e isotiocianato de 4-metilbencilo (2,15 g, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,1 g, 59%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, JH = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

55 (B) *2-metil-N*²-[(4-metilfenil)metil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina



65 *1-metil-N*-[(4-metilfenil)metil]-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,8 g, 95%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,1 y 2,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*²-[(4-metilfenil)metil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

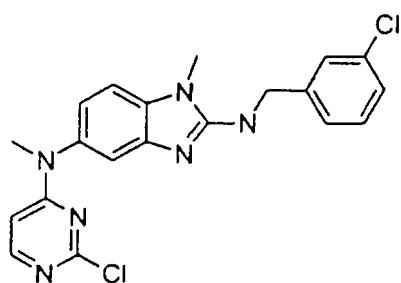
15 *1-metil-*N*²-[(4-metilfenil)metil]-1*H* bencimidazol-2,5-diamina* se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,11-7,13 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 393 [M+H]⁺.

20

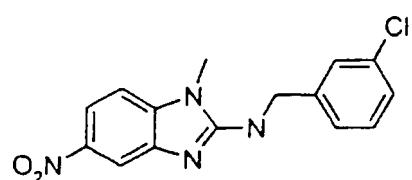
Ejemplo del intermedio 15

*N*²-[(3-clorofenil)metil]-*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

25

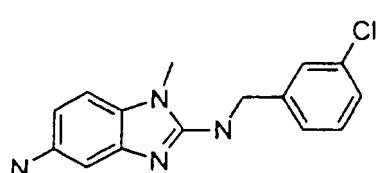
(A) *N*-[(3-clorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

40



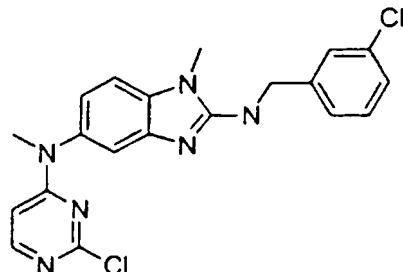
50 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isotiocianato de 3-clorobencilo (1,94 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,2 g, 58%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H).

55

(B) *N*²-[(3-clorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

65 *N*-[(3-clorofenil)metil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,67 g, 34%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,22-7,43 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

(C) *N*²-[(3-clorofenil)metil]-*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*³,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

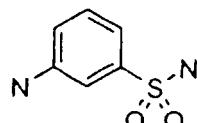


15 *N*²-[(3-clorofenil)metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,52 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1 y 2,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 413 [M+H]⁺.

20

Ejemplo del intermedio 16

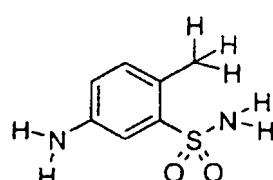
25 3-aminobencenosulfonamida



35 El compuesto del título está disponible comercialmente: n.º CAS 98-18-0.

Ejemplo del intermedio 17

40 5-amino-2-metilbencenosulfonamida

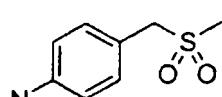


El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS 6973-09-7.

55 Ejemplo del intermedio 18

4-[(metilsulfonil)methyl]anilina

60



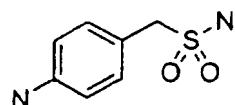
65 El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS 24176-70-3.

Ejemplo del intermedio 19

1-(4-aminofenil)metanosulfonamida

5

10



El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS 4403-84-3.

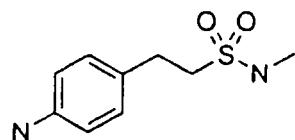
15

Ejemplo del intermedio 20

2-(4-aminofenil)-N-metiletanatosulfonamida

20

25



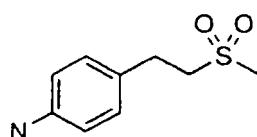
30

El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS 98623-16-6.

Ejemplo del intermedio 21

35 *4-[2-(metilsulfonil)etil]anilina*

40



45

La síntesis del compuesto del título se describe en la solicitud de patente internacional PCT/US 03/03816 presentada El 7 de febrero de 2003 (WO03/066601).

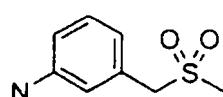
50

Ejemplo del intermedio 22

3-[(metilsulfonil)metil]anilina

55

60



El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS261925-02-4.

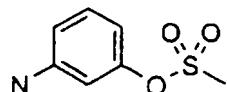
65

Ejemplo del intermedio 23

3-aminofenil metanosulfonato

5

10



El compuesto del título se describe en la bibliografía: n.º CAS 38164-50-0.

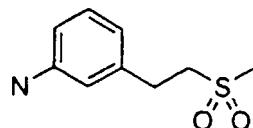
15

Ejemplo del intermedio 24

3-[2-(metilsulfonil)etil]anilina

20

25



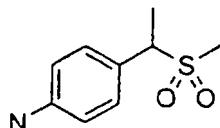
La síntesis del compuesto del título se describe en la solicitud de patente internacional PCT/US 03/03816 presentada El 7 de febrero de 2003.

30

Ejemplo del intermedio 25

4-[1-(metilsulfonil)etil]anilina

40



45

La síntesis del compuesto del título se describe en la solicitud de patente internacional PCT/US 03/03816 presentada El 7 de febrero de 2003.

50

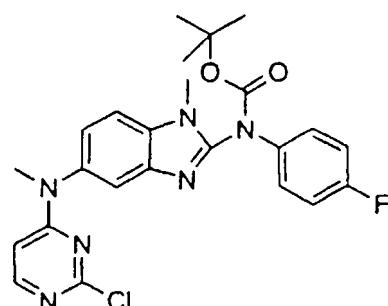
Ejemplo del intermedio 26

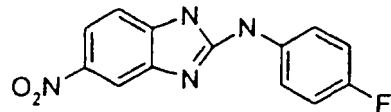
{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

55

60

65

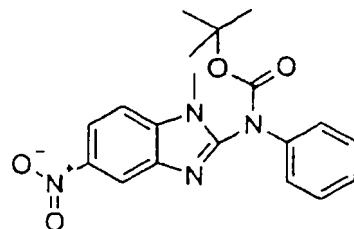


(A) *N*-(4-fluorofenil)-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

10 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12 mmol) e isotiocianato de 4-fluorofenilo (1,58 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección A proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,49 g, 43%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 2H), 7,49-7,52 (M, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

(B) (1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

15



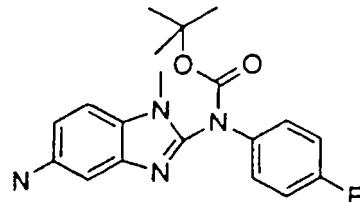
25

N-(4-fluorofenil)-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (1,49 g, 5,2 mmol) se protegió siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,08 g, 54%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,0 y 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47-7,51 (M, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

30

(C) (5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

35

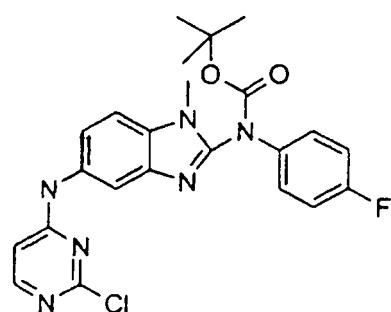


45

(1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (1,08 g, 2,8 mmol) se redujo por el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,99 g, 99%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,39-7,44 (M, 2H), 7,17-7,23 (M, 3H), 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,5 y 2,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

(D) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

50

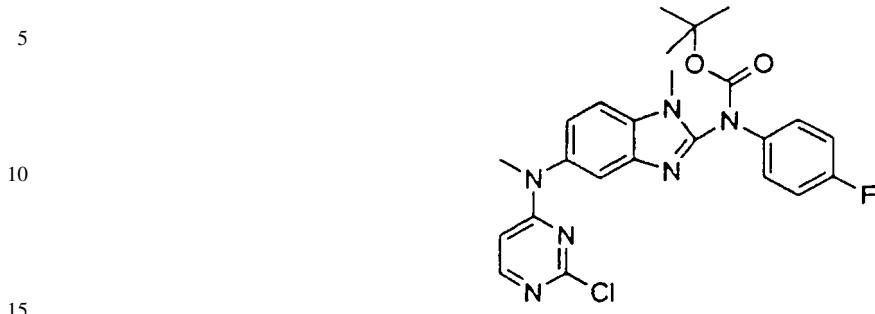


60

(5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,99 g, 2,8 mmol) se acopló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,00 g, 76%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

ES 2 290 479 T3

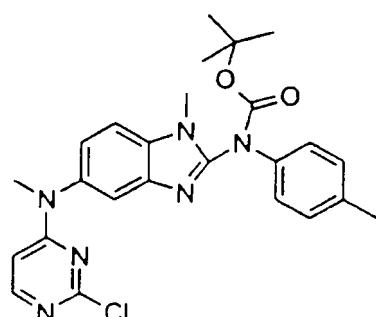
5 (E) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



20 {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-fluorofenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo se
25 metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección E proporcionando el compuesto
del título en forma de una espuma naranja. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J
= 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,50 (M, 2H), 7,20-7,29 (M, 3H), 6,17 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H),
3,41 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). EM (IES) m/z = 483 [M+H] $^+$.

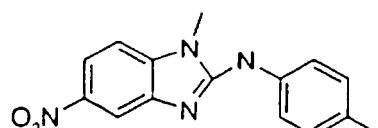
Ejemplo del intermedio 27

25 {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



40

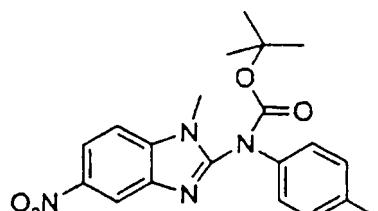
(A) 1-metil-N-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina



50

50 N¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,5 g, 15 mmol) e isotiocianato de *p*-tolilo (2,46 g, 16,5 mmol) se acopla-
ron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección A proporcionando el compuesto del título en
forma de un sólido amarillo (1,99 g, 47%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H),
8,00 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,77 (s,
55 3H), 2,28 (s, 3H).

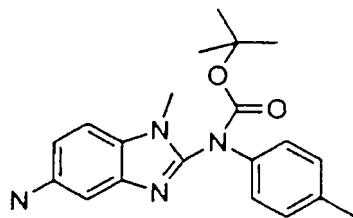
(B) (1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 *1-metil-N-(4-metilfenil)-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina* se protegió siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,50 g, 55%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,0 y 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 405 [M+Na] $^+$.

(C) *(5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo*

10



15

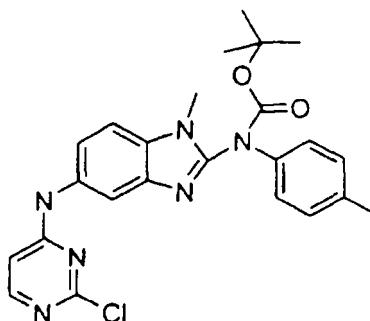
20

(1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,50 g, 3,9 mmol) se redujo por el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,31 g, 96%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,14-7,23 (m, 5H), 6,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,5 y 1,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

25

(D) *{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo*

30



35

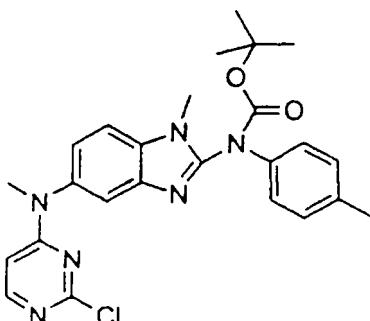
40

45

(5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,31 g, 3,7 mmol) se acopló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,75 g, 44%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,00 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 465 [M+H] $^+$.

(E) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

50



55

60

{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}(4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo [(0,75 g, 1,62 mmol) se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección E proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 479 [M+H] $^+$.

Ejemplo del intermedio 28

{5-[*(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino*]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}[4-(1,1-dimetiletil)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

5

10

15

20

(A) *N*-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

25

30

35

*N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (1,89 g, 11,3 mmol) e isocianato de *p*-terc-butilfenilo (2,37 g, 12,4 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección A proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,39 g, 38%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 9,0 y 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

(B) [4-(1,1-dimetiletil)fenil](1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

40

45

50

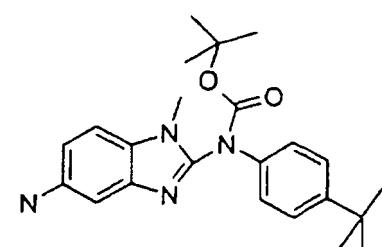
55

N-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (1,38 g, 4,3 mmol) se protegió siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,86 g, 47%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,0 y 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,26 (s, 9H).

(C) (5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)[4-(1,1-dimetiletil)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

60

65



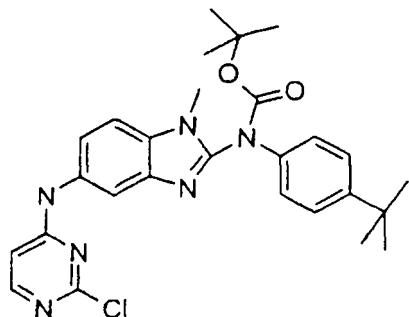
ES 2 290 479 T3

[4-(1,1-dimetiletil)fenil](1-metil-5-nitro-1Hbencimidazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,86 g, 2,1 mmol) se redujo por el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,81 g, 98%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

5

(D) $\{5-[(2\text{-cloro-4-pirimidinil})amino]-1\text{-metil-1H-bencimidazol-2-il}\}[4-(1,1-dimetiletil)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo$

10



15

20

30

35

40

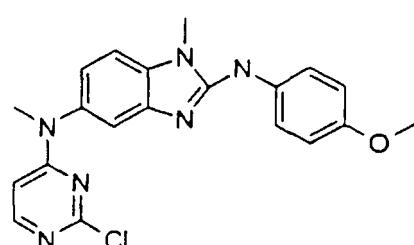
45

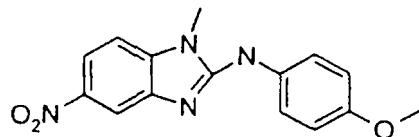
55 Ejemplo del intermedio 29

$\underline{N^5-(2\text{-cloro-4-pirimidinil})-N^5,1\text{-dimetil-N}^2-[4-(metiloxi)fenil]-1H-bencimidazol-2,5\text{-diamina}}$

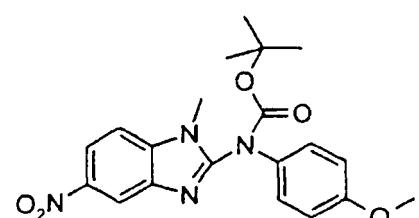
60

65

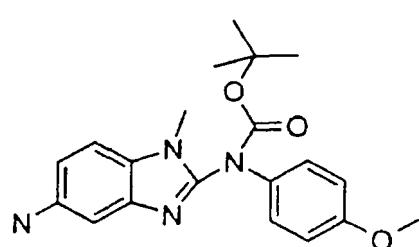


(A) *1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina*

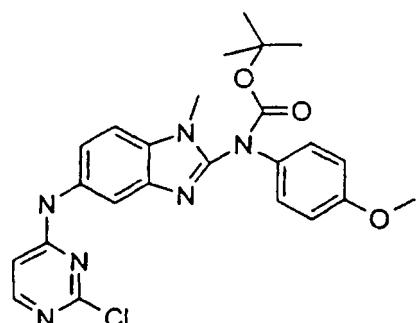
10 *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0, 12,0 mmol) e isotiocianato de p-metoxifenilo (1,82 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección A proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,88 g, 53%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 299 [M+H]⁺.

15 (B) *(1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo*

30 *1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina* ((1,88 g, 6,3 mmol) se protegió siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (1,09 g, 43%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,0 y 2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 399 [M+H]⁺.

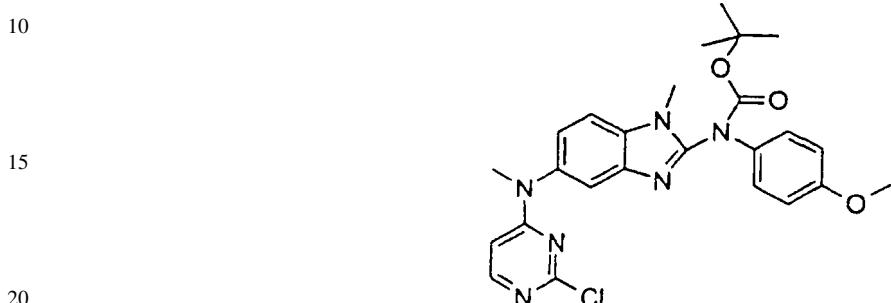
35 (C) *(5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo*

45 *(1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo* (1,09 g, 2,7 mmol) se redujo por el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,05 g, 98%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4 y 1,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

50 (D) *{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo*

5 (5-amino-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,05 g, 2,85 mmol) se acopló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,96 g, 70%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,99 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 481 [M+H] $^+$.

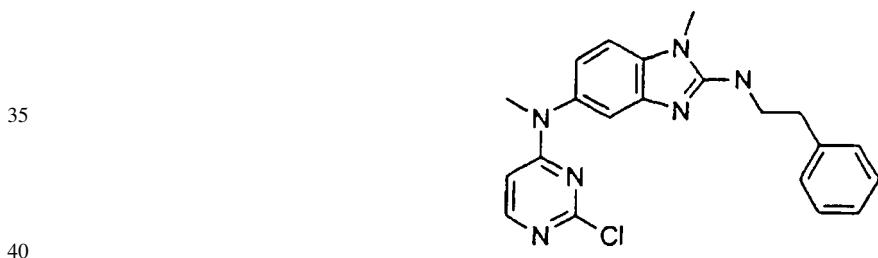
(E) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



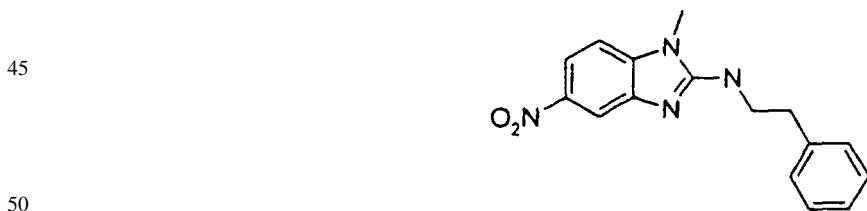
25 {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio cuatro sección E proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 (dd, J = 8,5 y 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 495 [M+H] $^+$.

Ejemplo del intermedio 30

30 \underline{N}^{δ} -{(2-cloro-4-pirimidinil)- \underline{N}^{δ} ,1-dimetil- \underline{N}^2 -(2-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina}



(A) 1-metil-5-nitro- \underline{N} -(2-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2-amina



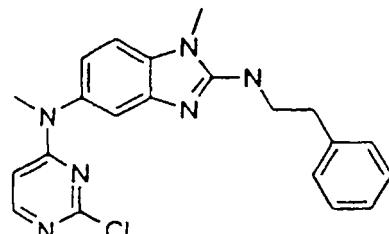
55 N^1 -metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isotiocianato de feniletilo (2,15 g, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,36 g, 66%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 7H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,93-2,98 (m, 2H) ppm.

(B) 1-metil- \underline{N}^2 -(2-feniletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina



5 *1-metil-5-nitro-N-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2-amina* (2,36 g, 8 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,98 g, 93%). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ

10 (C) N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^5 ,1-dimetil- N^2 -(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina

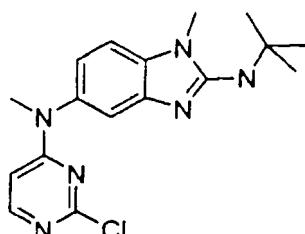


20 *1-metil-N²-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina* se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,43 g, 49% en 2 etapas). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20-7,34 (m, 6H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,92-2,97 (M, 2H) ppm. m/z en la EM (IES) = 393 [M+H] $^+$.

25

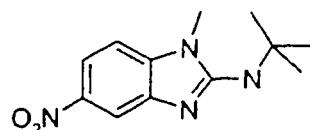
Ejemplo del intermedio 31

30 N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^2 -(1,1-dimetiletil)- N^5 ,1-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina



40

(A) N -(1,1-dimetiletil)-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina

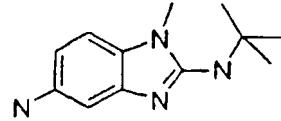


50

55 N^1 -metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isocianato de terc-butilo (1,67 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,48 (s, 9H) ppm.

55

(B) N^2 -(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina

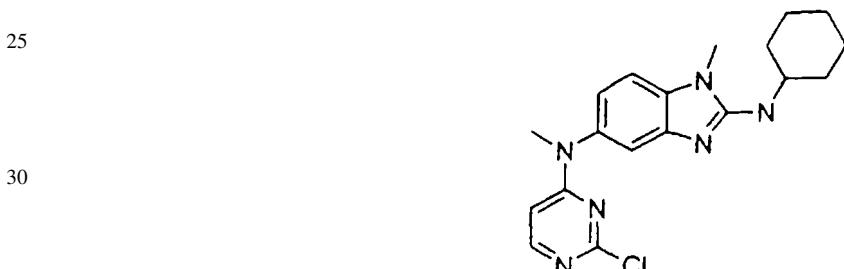


65 N -(1,1-dimetiletil)-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina (700 mg, 2,8 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (240 mg, 39%). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H) ppm.

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-(1,1-dimetiletil)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

15 *N*²-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (240 mg, 1,1 mmol) se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (348 mg, 92% en 2 etapas). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,08 (br s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm. m/z en la EM (IES) = 345 [M+H]⁺.

20 Ejemplo del intermedio 32

*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-ciclohexil-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

35

(A) *N*-ciclohexil-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

50 *N*¹-metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 12,0 mmol) e isotiocianato de ciclohexilo (1,80 ml, 13,2 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,41 g, 73%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,00 (M, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,25-1,36 (M, 4H), 1,17 (M, 1H) ppm.

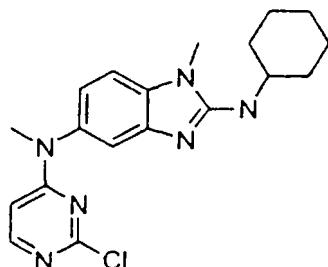
(B) *N*²-ciclohexil-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

65 *N*-ciclohexil-1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina (2,4 g, 8,8 mmol) se redujo usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,05 g, 95%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,2 y 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,32 (br s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,03-1,34 (m, 5H) ppm. m/z en la EM (IES) = 245 [M+H]⁺.

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*²-ciclohexil-*N*⁵-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

5

10



15 *N*²-ciclohexil-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (2,03 g, 8,3 mmol) se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,45 g, 80% en 2 etapas). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,87 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2 y 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,14-1,31 (m, 5H) ppm. m/z en la EM (IES) = 371 [M+H]⁺.

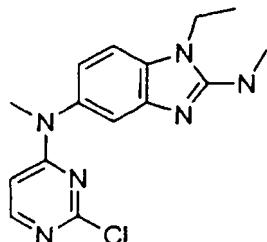
20

Ejemplo del intermedio 33

25 *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-etil-*N*²,*N*⁵-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

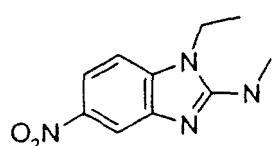
30

35

(A) 1-etil-*N*-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

40

45



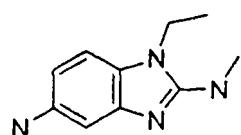
50 *N*-Etil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (2,0 g, 11,0 mmol) e isotiocianato metílico (0,83 ml, 12,1 mmol) se acoplaron usando el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección B proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,99 g, 41%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 221 [M+H]⁺.

55

(B) 1-etil-*N*²-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

55

60

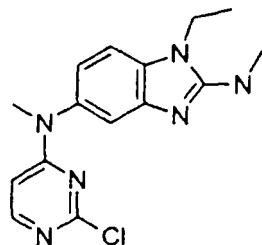


65 *1*-etil-*N*-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina se redujo por el procedimiento del ejemplo del intermedio uno sección C proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,95 g, >95%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 6,21 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 4,15 (br s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 191 [M+H]⁺.

(C) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-etil-*N*²,*N*⁵-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

5

10



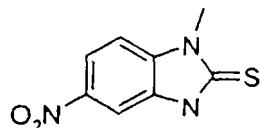
1-*etil-N*²-*metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina* (0,95 g, 4,9 mmol) se acopló y se metiló de acuerdo con el procedimiento de ejemplo del intermedio uno sección D proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
 15 RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 108 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,11 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 317 [M+H]⁺.

Ejemplo del intermedio 34

20

1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H bencimidazol-2-tiona

25

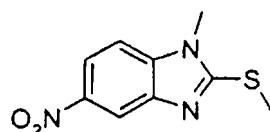


Una solución de tiofósforo (2,3 ml, 30 mmol) en THF (300 ml) se añadió gota a gota a una solución que contenía N¹- Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (5,01 g, 30 mmol) y Et3N (9,2 ml, 66 mmol) en THF (300 ml) a 0°C durante 30 90 minutos. Después de agitar a 0°C durante 1 hora más, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla después se concentró a aproximadamente 100 ml, se añadió agua (200 ml), la mezcla se agitó durante 20 minutos, el producto se recogió por filtración y se lavó con una cantidad pequeña de CH₂Cl₂ frío, que después de secar dio 5,16 g en forma de un sólido amarillo mostaza: CL/EM (m/e) a 210,0 [M+H]⁺, Tr a 1,49 minutos.

35 Ejemplo del intermedio 35

1-metil-2-(metiltio)-5-nitro-1H-bencimidazol

40

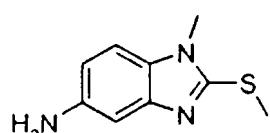


45 Una mezcla de 1-Metil-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (5,16 g, 24,7 mmol), Na²CO₃ (2,88 g, 27,2 mmol) y MeI (3,68 g, 9,94 mmol) en acetona (150 ml) se sometió a refluo hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró en caliente y el filtrado se concentró a aproximadamente 50 ml, el producto se recogió por filtración y se lavó con a una cantidad pequeña de CH₂Cl₂ frío, al secar dejó 4,58 g en forma de un sólido amarillo mostaza: CL/EM (m/e) a 224,0 [M+H]⁺, Tr a 1,55 minutos.

50 Ejemplo del intermedio 36

1-metil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol-5-amina

55



60 Se añadió zinc (9,52 g, 145,6 mmol) a una mezcla de 1-Metil-2-metilsulfanil-5-nitro-1H-benzoimidazol (4,64 g, 20,8 mmol) en EtOH (100 ml) y ácido acético glacial (200 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró, el filtrado se concentró, el residuo se tomó en agua (100 ml) y se neutralizó mediante NaOH y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ hasta que se hubo extraído todo el producto de la fase acuosa. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, que secos y concentrados proporcionaron 3,86 g en forma de un sólido pulverulento rosa: CL/EM (m/e) a 194,0 [M+H]⁺, Tr a 1,02 minutos.

Ejemplo del intermedio 37

N²-(2-cloro-4-pirimidinil)-N¹,1-dimetil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-amina

5

10

15

Siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio 1D, sustituyendo N²-isopropil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina por 1-Metil-2-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-5-ilamina proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: CL/EM (m/e) a 320,0 [M+H]⁺, Tr a 1,53 minutos.

20

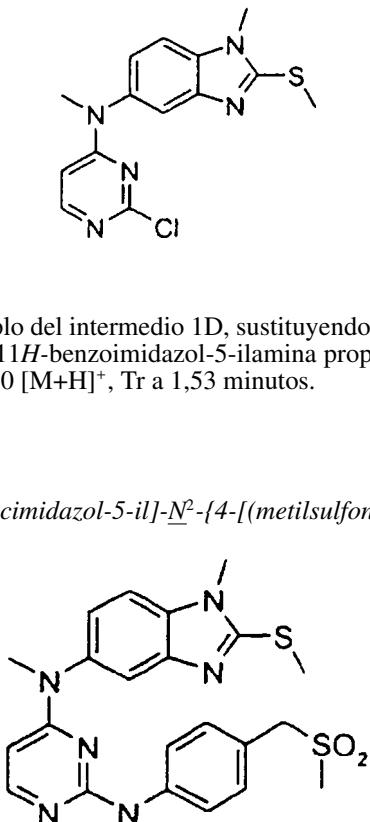
Ejemplo del intermedio 38

N⁴-metil-N⁴-[1-metil-2-(metiltio)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N²-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina

25

30

35



Una mezcla de (2-Cloro-pirimidin-4-il)-metil-(1-metil-2-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-amina (3,19 g, 10 mmol), 4-metanosulfonilmetil-fenilamina (1,85 g, 10 mmol) y (833 μ l, 12 N, 10 mmol) se sometió a refluo en isopropanol (100 ml) hasta la mañana siguiente. La mezcla después se concentró a sequedad y el residuo se tomó en MeOH y se agitó con NaHCO₃ (3 g) a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con gel de sílice que proporcionó 3,35 g en forma de un sólido amarillo claro: CL/EM (m/e) 469,2 [M+H]⁺, Tr a 1,37 minutos.

45

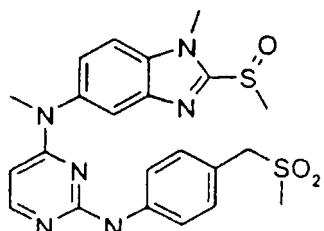
Ejemplo del intermedio 39

N⁴-metil-N⁴-[1-metil-2-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-N²-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidinadiamina

50

55

60



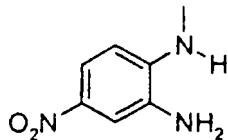
mCPBA (1,27 g, 5,61 mmol) se añadió a una solución de N²-(4-metanosulfonilmetil-fenil)-N⁴-metil-N⁴-(1-metil-2-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina (2,4 g, 5,1 mmol) en CHCl₃ (60 ml) a -20°C. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 6 horas y se diluyó mediante CHCl₃, se lavó con NaHCO₃ (10%, x 4), se combinaron todos los extractos y se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice proporcionando 1,22 g en forma de un sólido amarillo claro: CL/EM (m/e) 485 [M+H]⁺, Tr a 1,29 minutos.

Ejemplo del intermedio 40

(2-amino-4-nitrofenil)metilamina

5

10



15

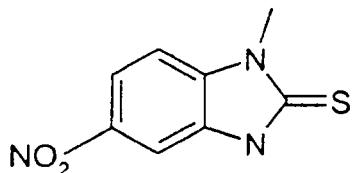
A una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (3,0 g, 19,2 mmol) en 24 ml de *N*-metilpirrolidinona en un recipiente de reacción sellado se añadió carbonato potásico (5,4 g, 30,0 mmol) y una solución de metil amina (20 ml, 2 M en THF) y la reacción se calentó a 120°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. El precipitado resultante se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rojo. m/z en la EM (IES) = 168 [M+H].

20

Ejemplo del intermedio 41

1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-tiona

25



30

A una solución de *N*¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (1,0 g, 6,0 mmol) y trietilamina 2,5 ml (18 mmol) en THF (60 ml) se añadió tiofosgeno (0,46 ml, 6,0 mmol) a 0°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se hubo consumido el material inicial, la reacción se filtró. El sólido recogido se lavó con EtOAc:Hexano = 1:1 (10 ml x 2) y agua. El sólido amarillo resultante se secó proporcionando el compuesto del título (0,82 g, 66%). m/z en la EM (IES) = 209 [M+H].

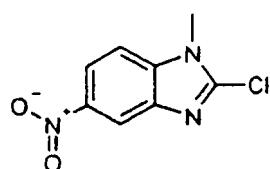
35

Ejemplo del intermedio 42

2-cloro-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol

40

45



50

El compuesto 1-Metil-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-tiona (5,8 g, 27,9 mmol) se calentó a reflujo con SOCl₂ (30 ml) hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánicas se lavó con una solución de NaHCO₃ al 10% en agua, salmuera, se secó sobre Na²SO₄ y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. m/z en la EM (IES) = 212 [M+H].

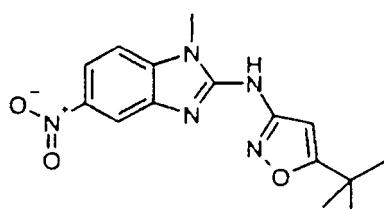
Ejemplo del intermedio 43

55

N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina

60

65



A una solución de 2-Cloro-1-metil-5-nitro-1H-benzoimidazol (200 mg, 0,19 mmol) y 5-terc-Butil-isoxazol-3-ilamina (265 mg, 1,90 mmol) en isopropanol (15 ml) se añadió una solución de HCl (3 gotas, 4,0 M en dioxano). La

ES 2 290 479 T3

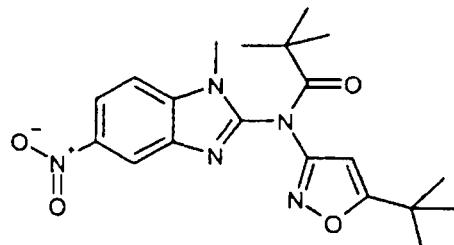
reacción se calentó a 80°C. y después de 20 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a sequedad y el sólido resultante se disolvió en EtOAc y se neutralizó mediante una solución de NaHCO₃ al 10% en agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando una espuma. El material en bruto se purificó a través gel de sílice proporcionando el compuesto del

5 título en forma de un sólido amarillo (190 mg, 63%). m/z en la EM (IES) = 316 [M+H].

Ejemplo del intermedio 44

N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-2,2-dimetil-N-(1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-il)propanamida

10

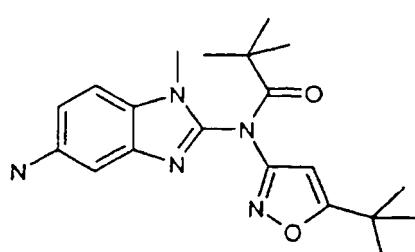


A una solución de (1,97 g, 7,4 mmol) (5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-(1-metil-5-nitro-1-H-benzoimidazol-2-il)-amina (439 mmol, 1,38 mmol) en THF (30 ml) se añadió carbonato de cesio (906 mg, 2,78 mmol) y solución de bicarbonato de di-terc-butilo en THF (2,1 ml, 2,09 mmol solución 1 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando un aceite amarillo. El material en bruto se purificó a través gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (190 mg, 33%). m/z en la EM (IES) = 416 [M+H].

Ejemplo del intermedio 45

N-(5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-2,2-dimetilpropanamida

35



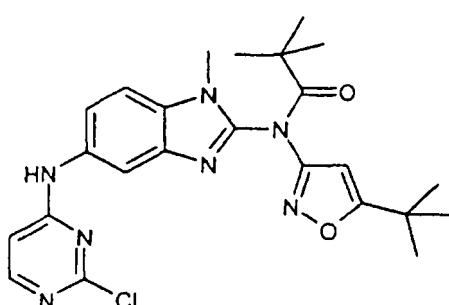
45 A una solución de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2,2-dimetil-N-(1-metil-5-nitro-1-H-benzoimidazol-2-il)-propinamida (190 mg, 0,48 mmol) en ácido acético (12 ml) y etanol (3 ml) se añadió zinc en polvo (290 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material inicial, y después la reacción se filtró. El disolvente se evaporó proporcionando un residuo marrón que después se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de NaHCO₃ al 10% en agua y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (140 mg, 73%). m/z en la EM (IES) = 450 [M+H].

50

Ejemplo del intermedio 46

N-[5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]-N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-2,2-dimetilpropanamida

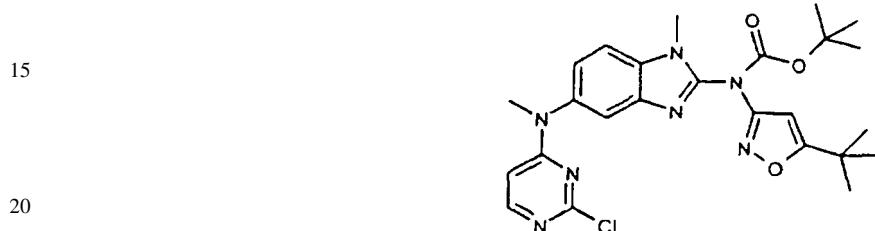
55



5 A una solución de *N*-(5-amino-1-metil-1-*H*-benzoimidazol-2-il)-*N*-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida (149 mg, 0,39 mmol) en THF (3 ml) y etanol (9 ml) se añadió NaHCO₃ (66 mg, 0,78 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (78 mg, 0,52 mmol) y la reacción se calentó a 75°C. Después de 5 h, la reacción se filtró en caliente y se concentró proporcionando un residuo marrón. El material en bruto se diluyó con éter y el compuesto del título precipitó mediante la adición de hexano (140 mg, 73%). m/z en la EM (IES) = 498 [M+H]⁺.

Ejemplo del intermedio 47

10 {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



25 A una solución de *N*-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2,2-dimetil-*N*-(1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-propionamida (200 mg, 0,37 mmol) se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió carbonato de cesio (244 mg, 0,75 mmol). Después de 15 minutos, se añadió yodometano (25 μ l, 0,41 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material inicial. La reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron proporcionando un sólido blanco (195 mg, 96%). m/z en la EM (IES) = 512 [M+H]⁺.

30

Ejemplo del intermedio 48

1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina

35

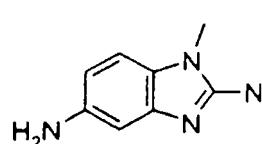


45 A una solución de N¹-metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (200 mg, 1,20 mmol) en metanol (12 ml) se añadió bromuro de cianógeno (190,1 mg, 1,79 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se eliminó el metanol removedo a vacío y el sólido resultante se agitó con éter dietílico (40 ml) durante 5 minutos. La sal bromhidrato resultante del compuesto del título se filtró y se secó al aire. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,57 (s, 3H).

50 Ejemplo del intermedio 49

1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

55



60

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo del intermedio 1C, con la excepción de que se usó 1-metil-5-nitro-1*H*-bencimidazol-2-amina como material inicial. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,72 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,04 (m, 2H), 4,36 (br s, 2H), 3,34 (s, 3H).

65

Ejemplo del intermedio 50

*N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

5

10

15

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo del intermedio 1D, con la excepción de que se usó 1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina como material inicial. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,93 (br m, 1H), 6,58 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).

20

Ejemplo del intermedio 51

{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo

30

35

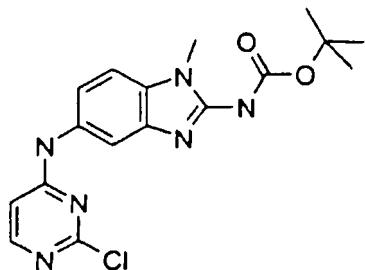
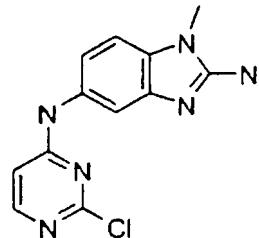
40

45

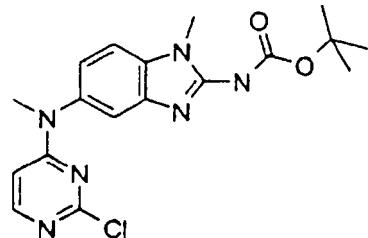
50

55

60



A una solución de N⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (200 mg, 0,728 mmol) en THF (10 ml), se añadió trietilamina (0,101 ml, 0,728 mmol) y dicarbonato di-terc-butílico (175 mg, 0,801 mmol). Despues de agitar 16 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,92 (s, 1H), 8,09 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=5,9 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,61 (s, 9H).



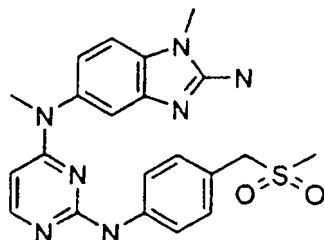
El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento del ejemplo del intermedio 4E, con la excepción de que se usó 5-[(2-cloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il-carbamato de terc-butilo como material inicial. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,98 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,31 (d, J=5,8 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo del intermedio 53

N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina

5

10



15

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento de Esquema 1 y Ejemplo 1, con la excepción de que N⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-N², N⁵,1-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina como material inicial. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,56 (br s, 2H), 5,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 438 [M+H]⁺.

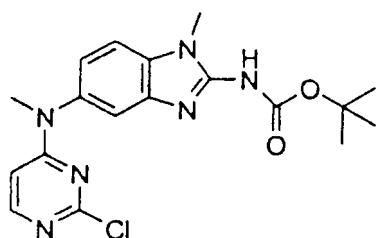
20

Ejemplo del intermedio 54

{5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo

25

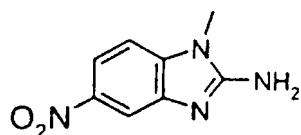
30



35

(A) 1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina

40



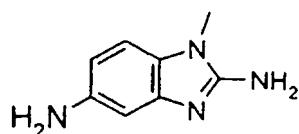
45

A una solución de N¹-Metil-4-nitro-benceno-1,2-diamina (5 g, 30 mmol) en MeOH se añadió isocianato de bromuro (4,4 g, 42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió una solución 6 N de NaOH a la mezcla de reacción hasta que el pH = 10 y después el MeOH se eliminó a vacío. Se añadió H₂O y el sólido se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (5,2 g, 90%). m/z en la EM (IES) = 193 [M+H]⁺.

50

(C) 1-metil-1H-bencimidazol-2,5-diamina

55



60

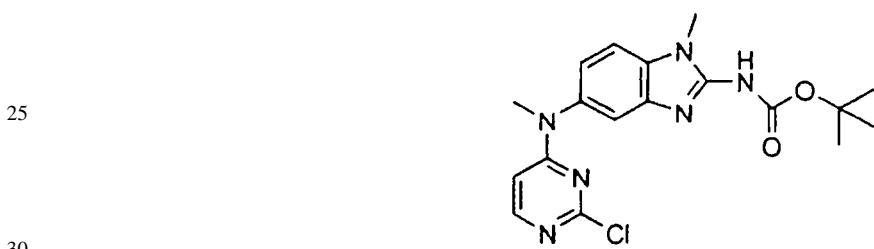
A una solución de 1-metil-5-nitro-1H-bencimidazol-2-amina (0,19 g, 1 mmol) Pd al 10%/C (50 mg) en etanol (10 ml) se añadió hidrazina (0,5 ml) y la reacción se calentó a 80°C. Después de que la TLC mostró que se había consumido el material inicial, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través una capa de celite. El filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. m/z en la EM (IES) = 163 [M+H]⁺.

65

(D) *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina

15 A una solución de 1-metil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (0,63 g, 3,89 mmol) en THF (4 ml) y etanol (12 ml) se añadió NaHCO₃ (0,98 g, 11,67 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (1,45 g, 9,7 mmol) y la reacción se calentó a 80°C. Despues de 5 h, la reacción se filtró en caliente y se concentró proporcionando una espuma gris. Se añadió éter y el sólido se filtró y se secó proporcionando N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2,5-diamina en forma de un sólido rojo. EM (IES) m/z = 275 [M+H]⁺.

20 (E) {5-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo



35 A una solución de N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina 137 mg, 0,5 mmol) en THF (17 ml) se añadió trietilamina (0,7 ml, 0,5 mmol) y dicarbonato di-terc-butílico 1 M en THF (0,5 ml, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando un sólido blanquecino.

40 Este sólido se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,2 g, 0,626 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Despues de 15 minutos, se añadió yodometano (0,022 ml, 0,344 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Despues de que la TLC mostró que se había consumido el material inicial, la reacción se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando una espuma roja. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,058 mg, 45% en dos etapas). m/z en la EM (IES) = 389 [M+H]⁺.

45 Ejemplo del intermedio 55

3-(4-morfolinilsulfonil)anilina



60 Se añadió morfolina (2,2 ml, 25 mmol) lentamente a cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo (5,5 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente en 0,5 h. Despues de eliminar el CH₂Cl₂ a vacío, se añadió una solución saturada de NaHCO₃ solucion y el sólido se filtró y se secó proporcionando 4-(3-Nitro-bencenosulfonil)-morfolina en forma de un sólido blanquecino (5,9 g, 87%). m/z en la EM (IES) = 273 [M+H]⁺.

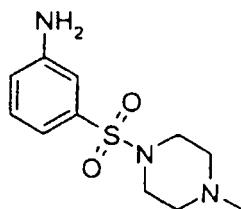
65 4-(3-Nitro-bencenosulfonil)morfolina (5,9 g, 21,7 mmol) se combinó con paladio al 10% sobre carbono (1 g), etanol (60 ml), E hidrazina (5 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se filtró a través celite, se concentró y se enfrió a 0°C. El producto precipitó en forma de un cristal incoloro (4,7 g, 89%). m/z en la EM (IES) = 243 [M+H]⁺.

Ejemplo del intermedio 56

3-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]anilina

5

10



15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio 2 con un cloruro de 3-Nitrobencenosulfonilo (4,4 g, 20 mmol) y N-metil-piperazina (2,2 ml 20 mmol) en forma de un sólido blanquecino (3,6 g, 70%). m/z en la EM (IES) = 256 [M+H]⁺.

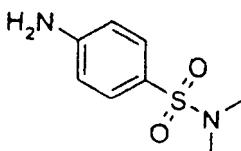
20

Ejemplo del intermedio 57

4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida

25

30



35

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo del intermedio 2 con un cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo (6,6 g, 30 mmol) dimetilamina 2 M en MeOH (15 ml, 30 mmol) en forma de un sólido blanquecino (4,8 g, 70%). m/z en la EM (IES) = 232 [M+H]⁺.

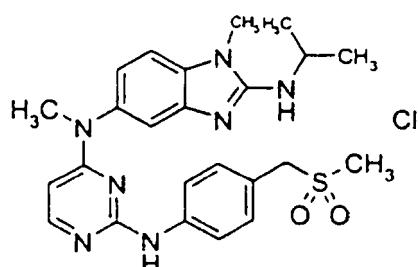
40 Ejemplo 1

N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

45

50

55



60

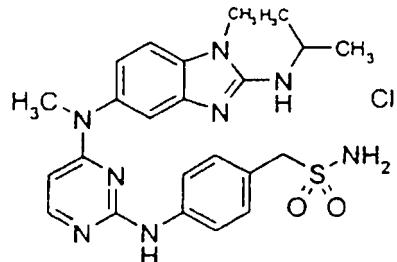
A una solución de *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina* (83 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en etanol (2,5 ml) se añadió una solución de HCl (0,25 ml, 1 M en éter dietílico), y la reacción se calentó a 70°C. Despues de 5 h, el precipitado se eliminó por filtración y se lavó con etanol y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (104 mg, 87%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,1 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 5,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 480 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 2

1-(4-*{*[4-(metil{1-metiletilamino}-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-2-pirimidinil]aminofenil)metanosulfonamida clorhidrato

5



10

15

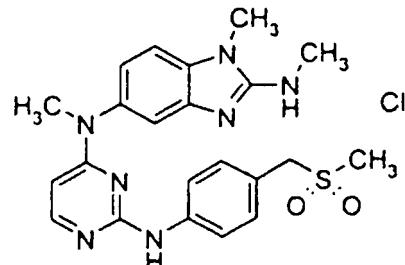
A una solución de *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵,1-dimetil-*N*⁵-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (83 mg, 0,25 mmol) y 1-(4-aminofenil)metano-sulfonamida (47 mg, 0,25 mmol) en etanol (2,5 ml) se añadió una solución de HCl (0,25 ml, 1M en éter dietílico) y la reacción se calentó a 70°C. Despues de 20 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con la adición de NaHCO₃ sólido. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 481 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 3

*N*²,*N*⁵,1-trimetil-*N*⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

30



35

40

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*²,*N*⁵,1-trimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (62 mg, 0,21 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (39 mg, 0,21 mmol) en forma de un sólido blanco (73 mg, 72%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 9,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 5,91 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,07 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,87 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 452 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 4

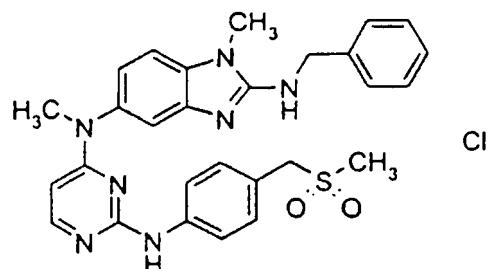
*N*⁵,1-dimetil-*N*⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-*N*²-(fenilmetil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

50

55

60

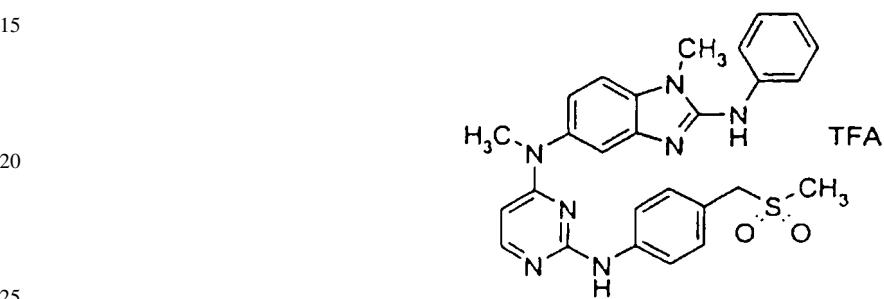
65



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^2 -bencil- N^5 -(2-cloropirimidin-4-il)- N^5 ,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (138 mg, 95%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 4H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,1 and 1,8 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 527 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

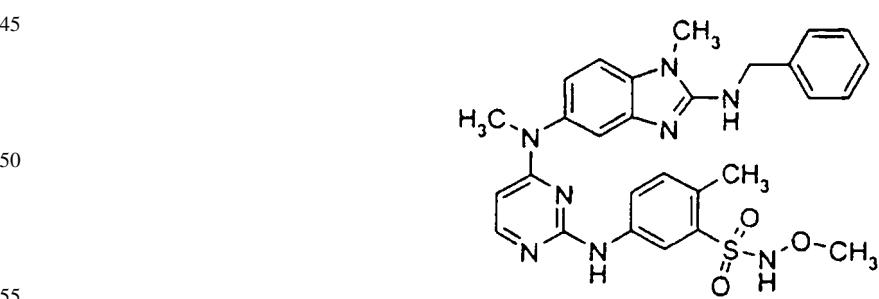
N^5 ,1-dimetil- N^5 -[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]- N^2 -fenil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato



A una solución de 5-[(2-cloropirimidin-4-il)(metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il(fenil)carbamato terc-butilico (100 mg, 0,22 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (41 mg, 0,22 mmol) en etanol (2,5 ml) se añadió una 30 solución de HCl (1 gota, 1 M en éter dietílico) y la reacción se calentó a 70°C. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con la adición de NaHCO₃ sólido. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó sobre gel de sílice. El producto recogido se agitó en 5 ml de una solución 1:1 de TFA/cloruro de metileno durante 3 h. La reacción se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (116 mg, 84%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,60 (m, 3H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,11-7,21 (m, 2H), 5,93 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). m/z en la 35 EM (IES) = 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

40 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}- N -(methiloxi)bencenosulfonamida

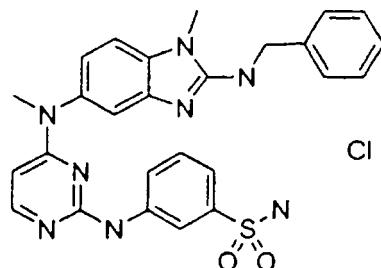


60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 con N^2 -bencil- N^5 -(2-cloropirimidin-4-il)- N^5 ,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (50 mg, 0,13 mmol) y 5-amino- N -metoxi-2-metilbencenosulfonamida (mg, 0,14 mmol) en forma de un sólido blanco (58 mg, 0,10 mmol) después de cromatografía en gel de sílice con metanol en diclorometano. RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,3 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 8H), 7,09 (br s, 1H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (s, 6H), 3,46 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 559 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

3-{{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

5



10

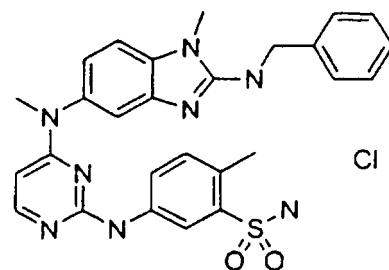
15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*²-bencil-*N*⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido rosa claro (112 mg, 82%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,03 (br s, 2H), 9,55 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 8H), 5,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,763 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

25 2-metil-5-{{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

30



35

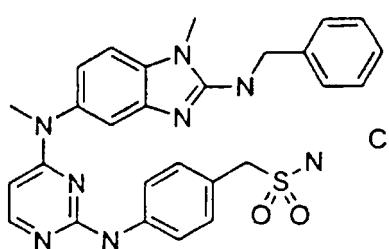
40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*²-bencil-*N*⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (47 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido rosa (114 mg, 81%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,31 (br s, 2H), 9,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23-7,39 (m, 7H), 5,77 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 529 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 9

1-(4-{{[4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato

50



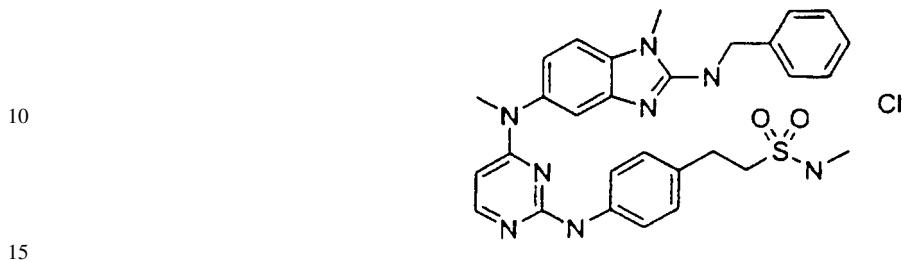
55

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*²-bencil-*N*⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (85 mg, 60%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,17 (br s, 2H), 9,53 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22-7,39 (m, 6H), 6,82 (s, 2H), 5,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H) 3,49 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 529 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

N-metil-2-(4-[(4-(metil-1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-2-pirimidinil)amino-il]fenil)etanosulfonamida clorhidrato

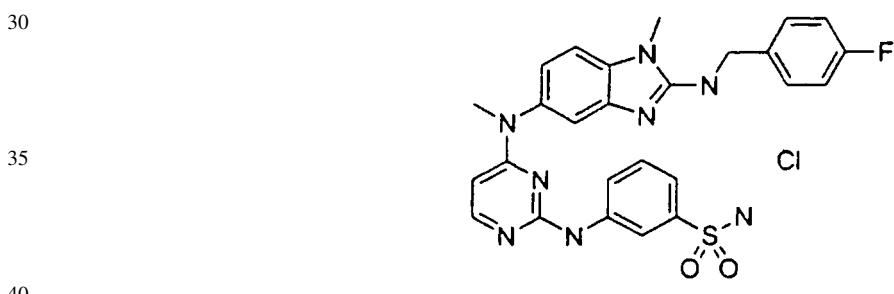
5



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N²-bencil-N⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-N⁵,1-dimetil-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y metilamida del ácido 2-(4-amino-fenil)-etano-sulfónico (54 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (49 mg, 33%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,97 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 5H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,03 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,21-3,27 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 2,58 (d, J = 4,8 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 557 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 11

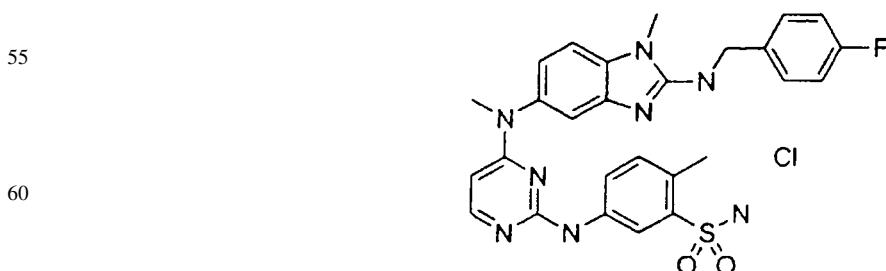
3-(4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (104 mg, 73%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,08 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,75-7,58 (m, 3H), 7,40 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,16-7,23 (m, 3H), 5,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 533 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

50 5-(4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil)amino)-2-metil-bencenosulfonamida clorhidrato



65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (47 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (69 mg, 48%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO +

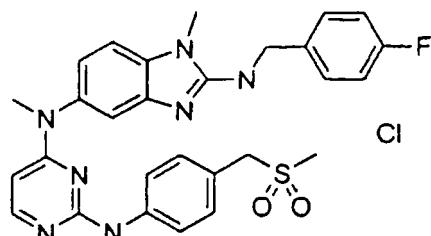
ES 2 290 479 T3

NaHCO₃) δ 10,28 (br s, 1H), 9,61 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 4H), 5,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 13

N²-[(4-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

10



15

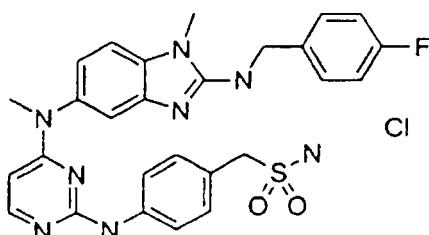
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (69 mg, 48%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 546 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 14

1-[4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil]amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

30



35

40

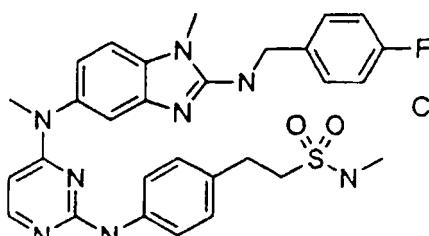
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (50 mg, 34%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 7,75-7,78 (m, 3H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,08-7,24 (m, 6H), 6,84 (dd, J = 8,2 y 1,6 Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 5,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 15

2-[4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil]amino)fenil]N-metiletanatosulfonamida clorhidrato

55



60

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y metilamida del ácido 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico (54 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (90 mg, 59%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 4H), 6,94 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 2H), 2,59 (d, J = 5,1 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 575 [M+H]⁺.

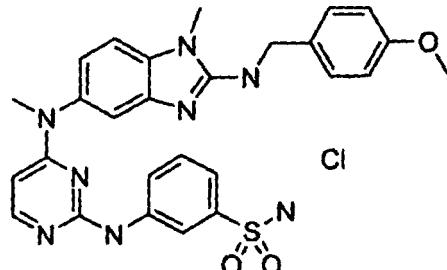
Ejemplo 16

3-[(4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]bencenosulfonamida clorhidrato

5

10

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-metoxi-bencil)-1,N³-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (34 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (83 mg, 72%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,28 (br s, 2H), 9,53 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (M, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 545 [M+H]⁺.

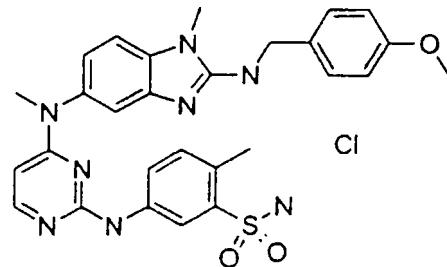
Ejemplo 17

25

2-metil-5-[(4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]bencenosulfonamida clorhidrato

30

35



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-metoxi-bencil)-1,N³-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (37 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (89 mg, 75%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,25 (br s, 2H), 9,50 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 559 [M+H]⁺.

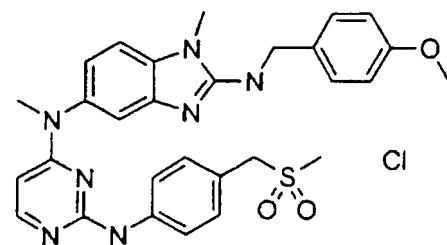
45

Ejemplo 18

50

N⁵,1-dimetil-N²-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

55



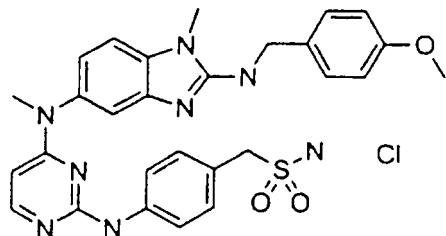
60

65

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-metoxi-bencil)-1,N³-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 4-[(metilsulfonil)methyl]anilina (37 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (86 mg, 72%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 3H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82-6,90 (M, 3H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

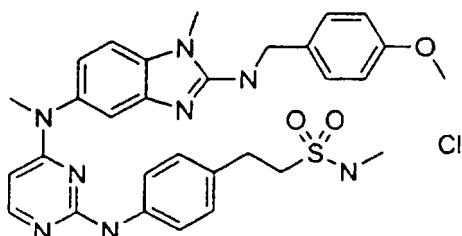
5 *1-[(4-{[(4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil}metanosulfonamida clorhidrato*



10 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-metoxi-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (37 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (49 mg, 41%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,58 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42-7,50 (M, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 5,75 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 559 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

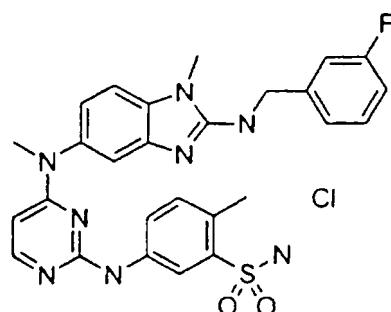
20 25 *N-metil-2-[(4-{[(4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil}etanosulfonamida clorhidrato*



30 35 40 45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(4-metoxi-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico metilamida del ácido (43 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (105 g, 85%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,18 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,40-7,47 (M, 3H), 7,18-7,26 (M, 3H), 7,01 (M, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 2,87-2,93 (M, 2H), 2,60 (d, J = 4,8 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 587 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

50 55 60 *5-[(2-[(3-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil]amino)-2-metil-bencenosulfonamida clorhidrato*

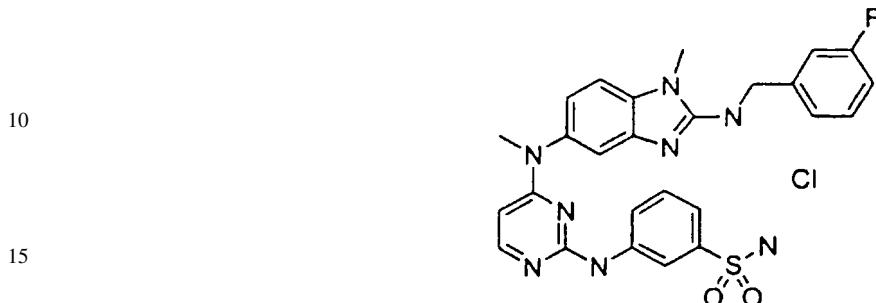


65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(3-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (47 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (96 mg, 66%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,06 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,44 (m, 9H), 5,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

3-({4-[(2-{{(3-fluorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato

5

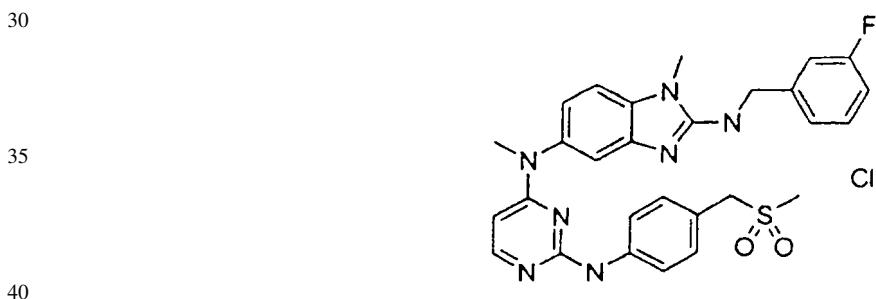


20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N⁵-(3-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (62 mg, 44%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,70 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26-7,50 (M, 8H), 7,10 (m, 2H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 533 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 23

N²-[(3-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]-fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

30

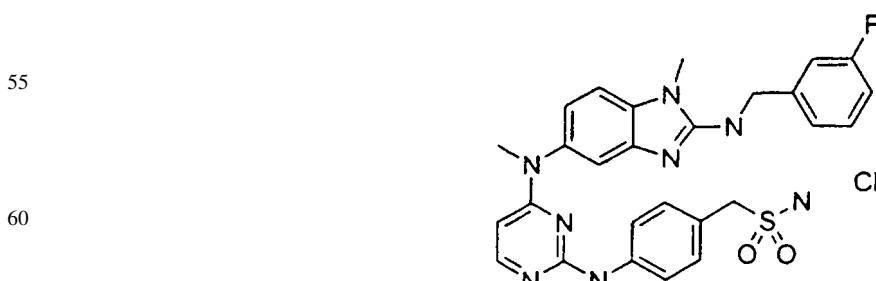


45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(3-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (44 mg, 30%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,28-7,43 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

50 1-[4-({4-[(2-{{(3-fluorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

55



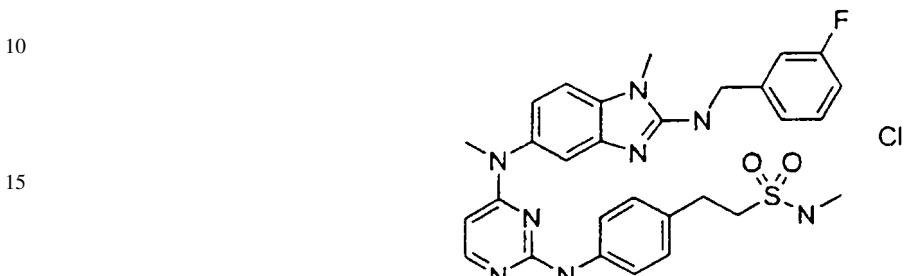
65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(3-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (111 mg, 76%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,03 (br s, 2H), 9,37 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,19-

ES 2 290 479 T3

7,24 (M, 3H), 7,08-7,14 (M, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

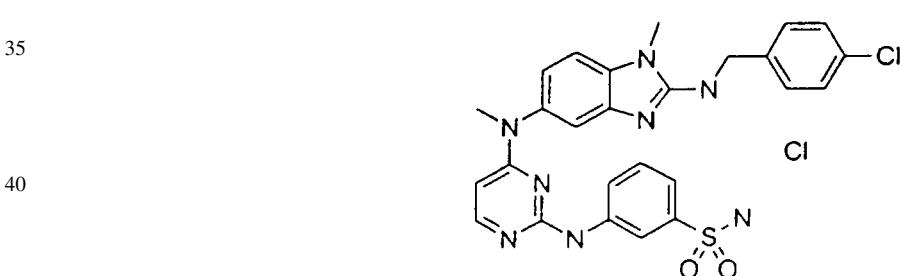
5 *2-[{4-[(2-[(3-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino]fenil-N-metiletanosulfonamida clorhidrato*



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(2-cloro-pirimidin-4-il)-N²-(3-fluoro-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (99 mg, 0,25 mmol) y metilamida del ácido 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico (54 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (74 mg, 49%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,66 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 7,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36-7,49 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 3), 7,08-7,18 (m, 4H), 6,99 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 2,59 (d, J = 4,8 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 575 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

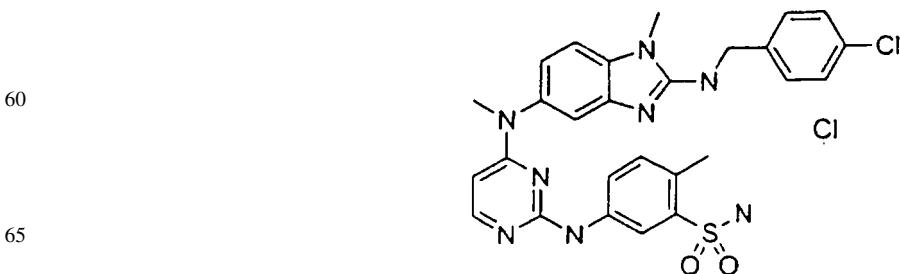
30 *3-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato*



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(4-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (103 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (68 mg, 47%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,89 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,18-7,74 (m, 10H), 5,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 549 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

55 *5-[(2-[(4-chlorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato*

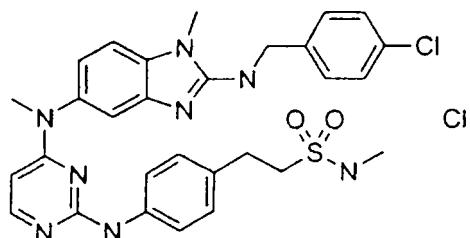


ES 2 290 479 T3

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(4-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (103 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (47 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (106 mg, 71%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,17 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 5,74-7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 561 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

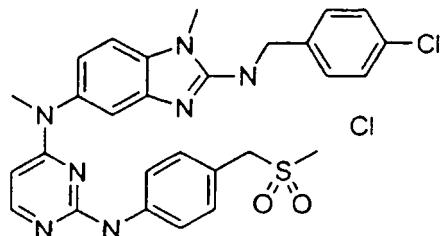
10 2-[4-({4-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]-N-metiletanosulfonamida clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(4-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (103 mg, 0,25 mmol) y metilamida del ácido 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico (54 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (96 mg, 64%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,27 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 3H), 6,99 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 5,83 (br s, 1H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,22-3,28 (M, 2H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,58 (d, J = 4,8 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

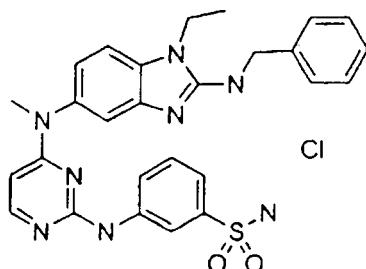
30 *N*²-[(4-clorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(4-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (103 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)methyl]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (61 mg, 41%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,20 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

50 3-({4-[(1-etil-2-[(fenilmethyl]amino)-1H-bencimidazol-5-yl](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-Bencil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-etil-N⁵-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg,

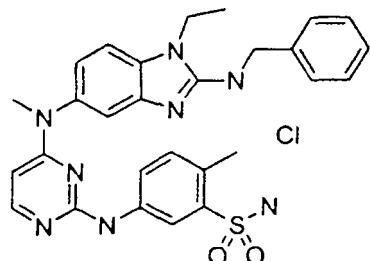
ES 2 290 479 T3

0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (34 mg, 24%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,23-7,45 (m, 11H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,28 (mm, 3H). m/z en la EM (IES) = 529 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 31

5-({4-[{1-etyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metil-bencenosulfonamida clorhidrato

10



15

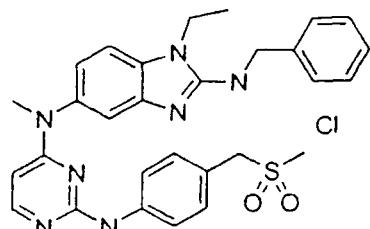
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-Bencil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-etyl-N⁵-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (83 mg, 58%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,54 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,15-7,47 (m, 10H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IES) m/z = 543 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 32

30 1-etyl-N⁵-metil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

35



40

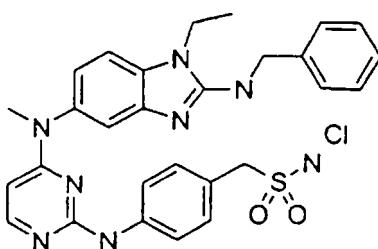
45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N²-Bencil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-etyl-N⁵-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (65 mg, 45%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,53 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,19-7,40 (M, 9H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,41 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,24 (M, 3H).

50

Ejemplo 33

50 1-[4-({4-[{1-etyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

55



60

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N²-Bencil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-etyl-N⁵-metil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (97 mg, 67%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,30 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15-7,42 (M, 9H), 6,9+5 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,16-4,18 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H]⁺.

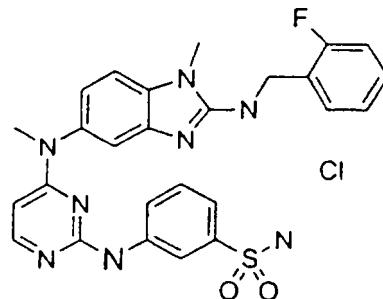
Ejemplo 34

3-({4-[(2-{{(2-fluorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato

5

10

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(2-fluoro-bencil)-1, N^5 -dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (60 mg, 0,15 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (26 mg, 0,15 mmol) en forma de un sólido blanco (52 mg, 61%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,41 (M, 9H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 533 [M+H]⁺.

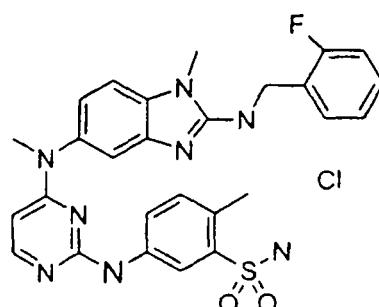
25 Ejemplo 35

5-({4-[(2-{{(2-fluorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato

30

35

40



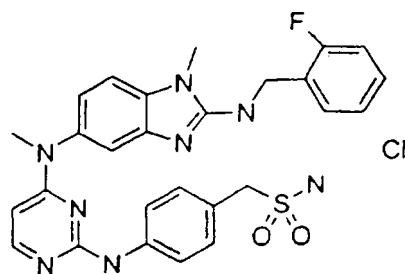
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(2-fluoro-bencil)-1, N^5 -dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (60 mg, 0,15 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (28 mg, 0,15 mmol) en forma de un sólido blanco (69 mg, 79%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,16-7,36 (m, 7H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

50 1-[4-({4-[(2-{{(2-fluorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

55

60



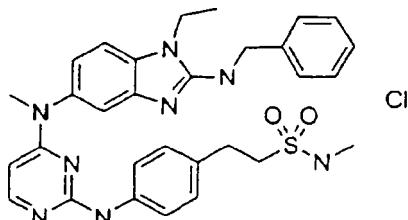
65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(2-fluoro-bencil)-1, N^5 -dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (60 mg, 0,15 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (28 mg, 0,15 mmol) en forma de un sólido blanco (30 mg, 34%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,58 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,17-7,27 (m,

ES 2 290 479 T3

4H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

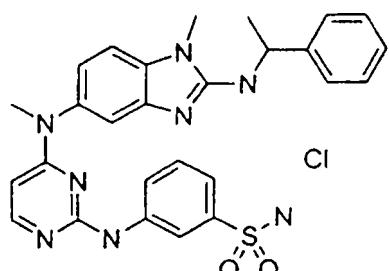
5 2-[4-({4-({1-*etil*-2-[(fenilmethyl)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il}(methyl)amino]-2-pirimidinil)amino]fenil-N-metil-
etanosulfonamida clorhidrato



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N²-Bencil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-*etil*-N⁵-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y metilamida del ácido 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico (54 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (74 mg, 49%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,04 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,42 (m, 7H), 7,07-7,12 (m, 3H), 6,94 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,4 y 2,1 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,25 (M, 2H), 2,83-2,88 (M, 2H), 2,59 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 571 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

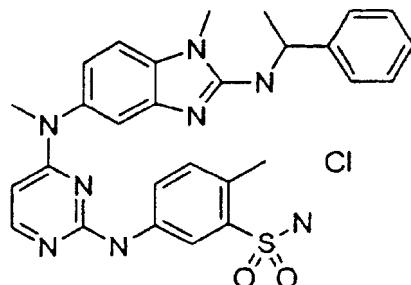
25 3-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-feniletil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida clorhidrato



40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N⁵-(1-fenil-*etil*)-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (65 mg, 46%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,58 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,98-7,00 (m, 1H), 5,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 529 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

45 50 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-feniletil)amino]-1*H*-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida clorhidrato



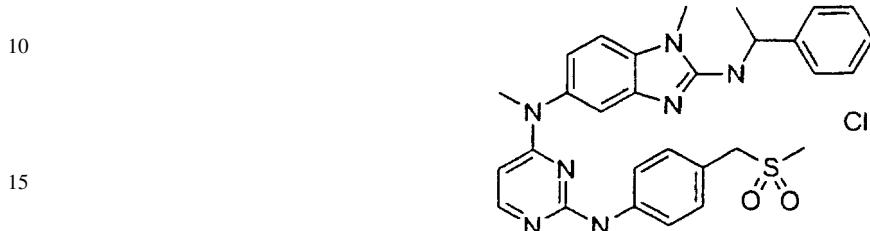
65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(1-fenil-*etil*)-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (90 mg, 63%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,85 (br s, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,65-7,68 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,34-

ES 2 290 479 T3

7,39 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 2H), 5,70 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

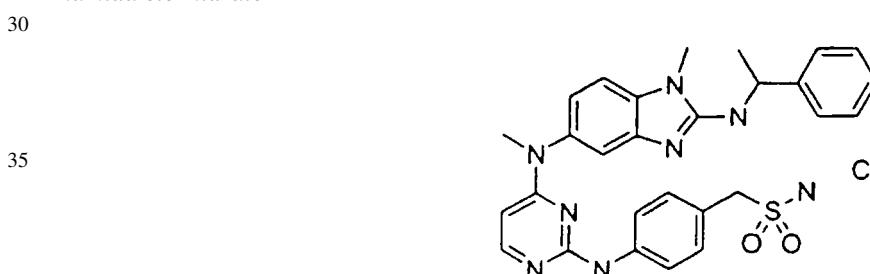
5 *N⁵,1-dimetil-N²-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-N²-(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato*



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(1-fenil-etyl)-1H-bencimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (66 mg, 46%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 7,72-7,77 (M, 3H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 542 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 41

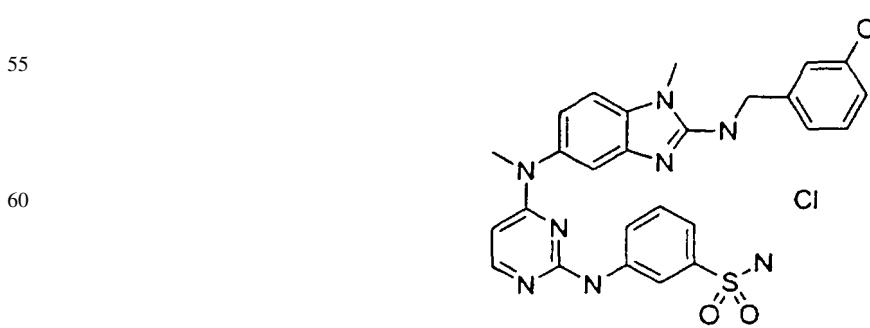
30 *1-4-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato*



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(1-fenil-etyl)-1H-bencimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (90 mg, 62%). RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 7,71-7,75 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,30 (M, 2H), 7,16-7,19 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

50 *3-{{4-[(2-{{(3-clorofenil)metil}amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino}-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida clorhidrato*



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(3-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (50 mg, 0,12 mmol) y 3-amino-bencenosulfonami-

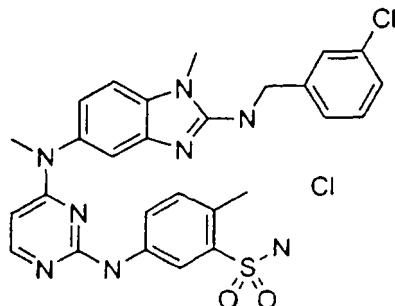
ES 2 290 479 T3

da (21 mg, 0,12 mmol) en forma de un sólido blanco (31 mg, 44%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,76-7,80 (M, 2H), 7,25-7,47 (m, 10H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 549 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 43

5-({4-[(2-[(3-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metil-bencenosulfonamida clorhidrato

10



15

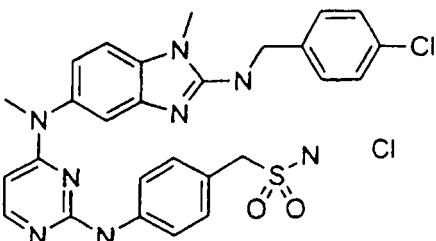
20

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N²-(3-Cloro-bencil)-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (50 mg, 0,12 mmol) y 5-amino-2-metil-benceno-sulfonamida (22 mg, 0,12 mmol) en forma de un sólido blanco (42 mg, 58%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,79 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,81-7,84 (M, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,11-7,56 (m, 11H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 563 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 44

1-[4-({4-[(2-[(4-chlorophenyl)methyl]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-yl](methyl)amino}-2-pirimidinyl)amino]fenilmetanosulfonamida clorhidrato

35



40

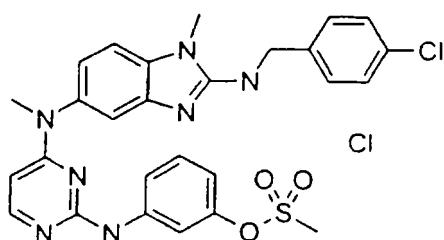
45

50

Ejemplo 45

3-({4-[(2-[(4-chlorophenyl)methyl]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-yl](methyl)amino}-2-pirimidinyl)amino)fenil metanosulfonato clorhidrato

60

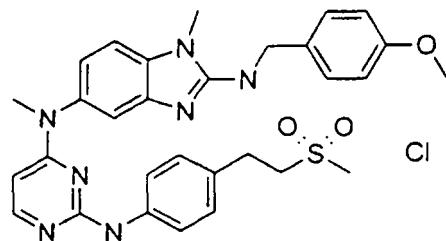


65

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(4-Cloro-bencil)- N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (103 mg, 0,25 mmol) y éster 3-amino-fenílico del ácido metanosulfónico (56 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (87 mg, 58%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 4H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,65 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 564 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

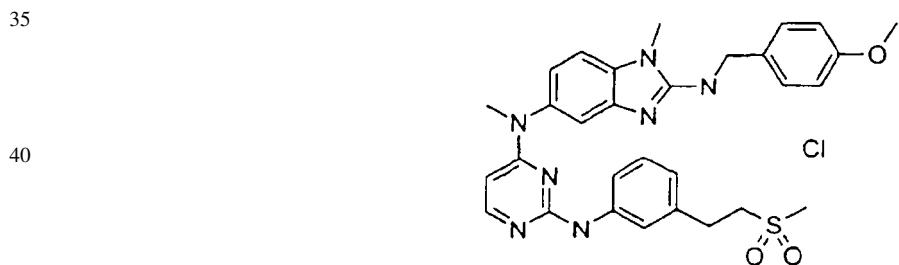
10 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -{[4-(metiloxi)fenil]metil}- N^5 -[2-((4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(4-metoxibencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 4-(2-Metanosulfonil-etyl)-fenilamina (40 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (57 mg, 47%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H). m/z en la EM (IES) = 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

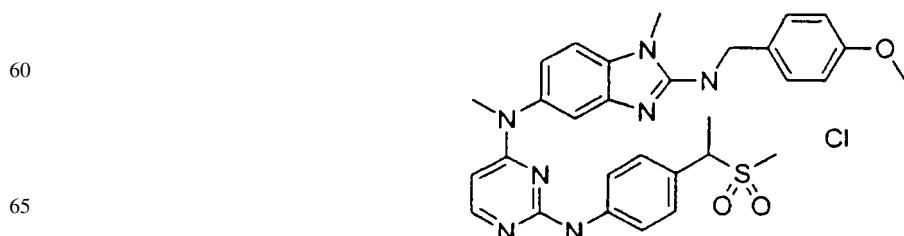
$N^5,1$ -dimetil- N^2 -{[4-(metiloxi)fenil]metil}- N^5 -[2-((3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(4-metoxi-bencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 3-(2-Metanosulfonil-etyl)-fenilamina (40 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (69 mg, 57%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,08-7,23 (m, 3H), 6,79-6,89 (m, 4H), 5,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,40 (M, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 2H). m/z en la EM (IES) = 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

55 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -{[4-(metiloxi)fenil]metil}- N^5 -[2-((4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

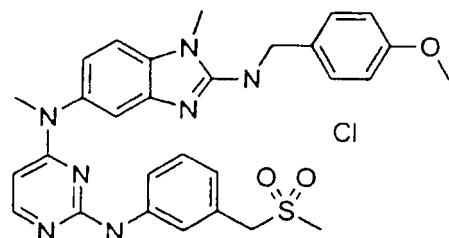


ES 2 290 479 T3

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(4-metoxibencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y 4-(1-Metanosulfoniletil)fenilamina (47 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (49 mg, 40%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,24 (s, 1H), 7,75-7,80 (M, 3H), 7,60 (br s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 5,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

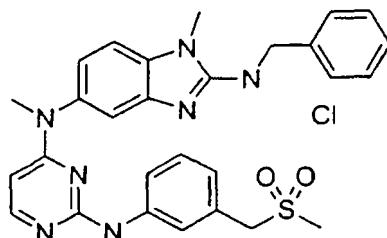
10 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -{[4-(metiloxi)fenil]metil}- N^5 -[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-cloro-pirimidin-4-il)- N^2 -(4-metoxibencil)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (82 mg, 0,20 mmol) y metanosulfonilmethylfenilamina (37 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (105 mg, 88%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 4H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

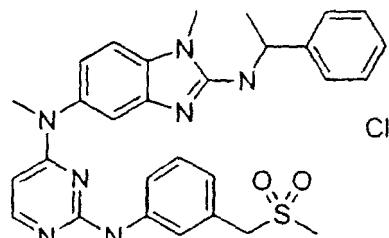
30 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]- N^2 -(fenilmethyl)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^2 -bencil- N^5 -(2-cloropirimidin-4-il)- N^5 ,1-dimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (95 mg, 0,25 mmol) y metanosulfonilmethyl-fenilamina (46 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (121 mg, 86%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 6,88-6,93 (M, 2H), 5,66 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (S, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 528 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

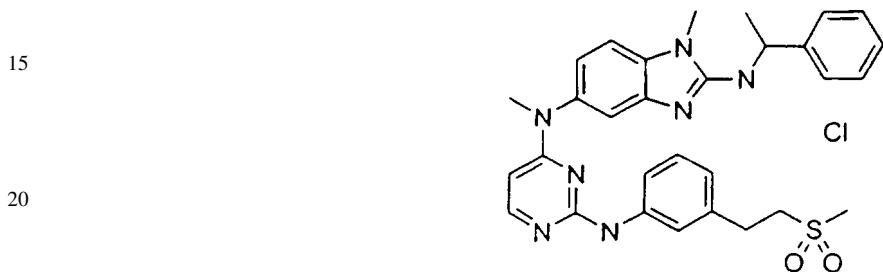
50 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]- N^2 -(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)- N^5 -dimetil- N^2 -(1-fenil-ethyl)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y metanosulfonilmetil-fenilamina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (90 mg, 62%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 542 [M+H] $^+$.

Ejemplo 52

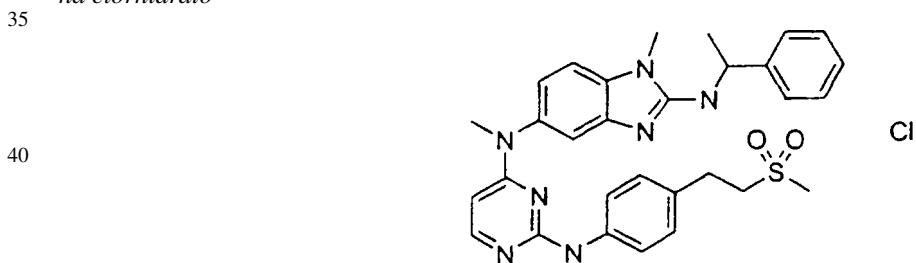
N^5 , 1 -dimetil- N^5 -[2-({3-[2-(metilsulfonil)ethyl]fenil}amino)-4-pirimidinil]- N^2 -(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)- N^5 -dimetil- N^2 -(1-fenil-ethyl)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 3-(2-metanosulfoniletil)-fenilamina (50 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (48 mg, 32%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 5,59 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 5H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 556 [M+H] $^+$.

Ejemplo 53

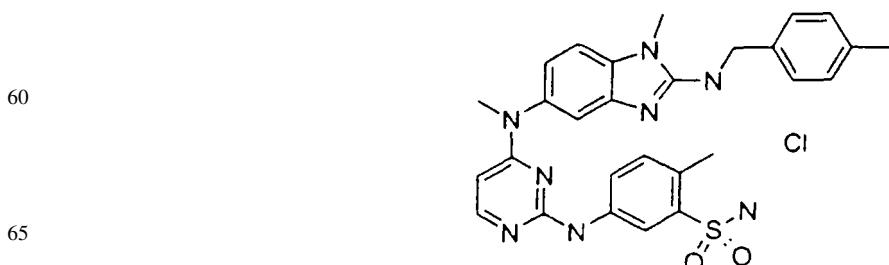
N^5 , 1 -dimetil- N^5 -[2-({4-[2-(metilsulfonil)ethyl]fenil}amino)-4-pirimidinil]- N^2 -(1-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo dos con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)- N^5 -dimetil- N^2 -(1-fenil-ethyl)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-(2-metanosulfoniletil)-fenilamina (50 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (81 mg, 55%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,48-7,61 (m, 5H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 4H), 5,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37-3,42 (M, 2H), 2,94-2,99 (M, 5H), 1,63 (d, J = 6,6 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 556 [M+H] $^+$.

Ejemplo 54

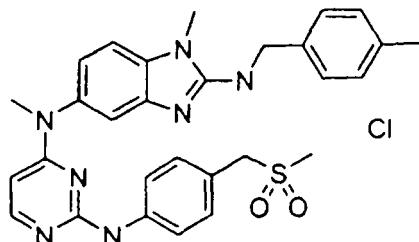
55 2-metil-5-[(4-[metil(1-metil-2-[(4-metilfenil)metil]amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino)-2-pirimidinil]amino)benzenosulfonamida clorhidrato



ES 2 290 479 T3

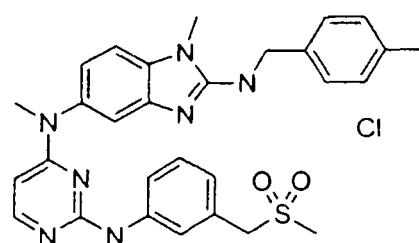
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (127 mg, 88%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,09-7,30 (m, 9H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H]⁺.

- 5 Ejemplo 55
- 10 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -[(4-metilfenil)metil]- N^5 -[2-({4-[metilsulfonil]metil}fenil)-amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



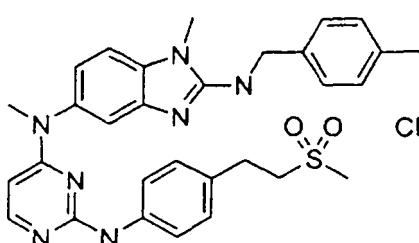
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (141 mg, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,21 (s, 1H), 7,76-7,79 (M, 3H), 7,50 (br s, 1H), 7,22-7,30 (m, 5H), 7,09-7,14 (M, 3H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 542 [M+H].

- 30 Ejemplo 56
- 35 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -[(4-metilfenil)metil]- N^5 -[2-({3-[metilsulfonil]metil}fenil)-amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y metanosulfonilmetil-fenilamina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (142 mg, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,18 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,29 (M, 4H), 7,07-7,13 (M, 3H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,32-4,35 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 542 [M+H].

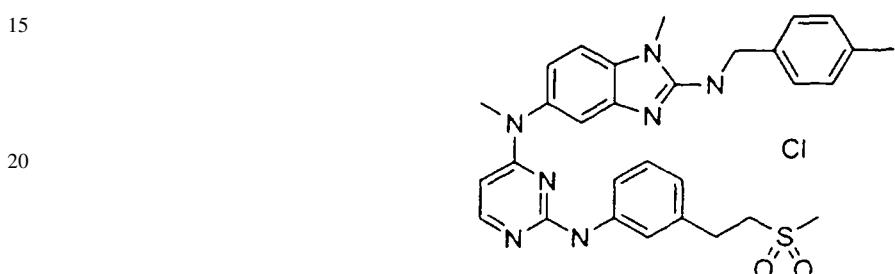
- 55 Ejemplo 57
- 55 $N^5,1$ -dimetil- N^2 -[(4-metilfenil)metil]- N^5 -[2-({4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}-amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-(2-metanosulfoniletil)-fenilamina (50 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (104 mg, 70%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,05 (s, 1H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,07-7,14 (M, 5H), 6,82 (dd, J = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30-3,37 (M, 2H), 2,90-2,95 (m, 5H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 556 [M+H].

Ejemplo 58

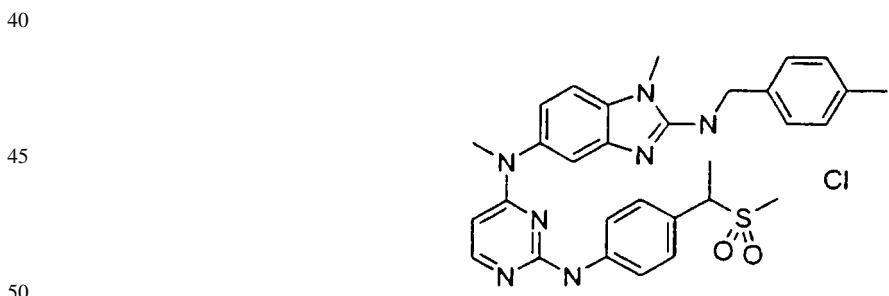
$N^5,1$ -dimetil- N^2 -[(4-metilfenil)metil]- N^5 -[2-(3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 3-(2-metanosulfoniletil)-fenilamina (50 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (126 mg, 85%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,07 (s, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07-7,29 (M, 7H), 6,79-6,85 (M, 2H), 5,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,97 (M, 2H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 556 [M+H].

Ejemplo 59

$N^5,1$ -dimetil- N^2 -[(4-metilfenil)metil]- N^5 -[2-(4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo uno con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-(4-metil-bencil)-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-(1-metanosulfonil-ethyl)-fenilamina (50 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (151 mg, 97%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,20 (s, 1H), 7,76-7,79 (M, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 7,08-7,13 (M, 3H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (S, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

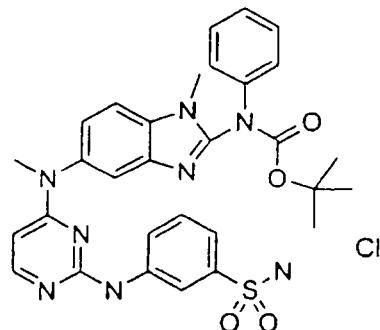
60

65

Ejemplo 60

{5-[{2-[(3-(aminosulfonil)fenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato

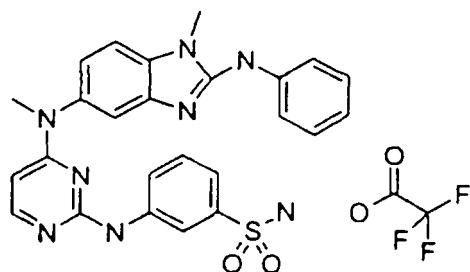
5



20 A una solución de éster terc-butílico del ácido {5-[2-cloro-pirimidin-4-il]-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil-carbámico (100 mg, 0,22 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (38 mg, 0,22 mmol) en etanol se añadió HCl (1 gota, 1 M en éter dietílico), y la reacción se calentó a 70°C. Después de 20 horas, la reacción se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 10H), 5,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 601 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

30 3-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)-amino]bencenosulfonamida trifluoroacetato

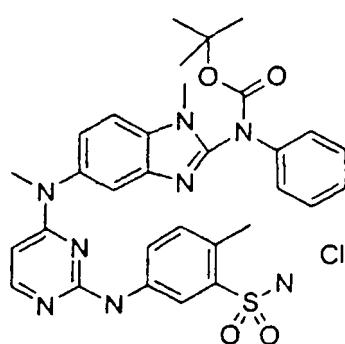


45 Éster terc-butílico del ácido (1-Metil-5-{metil-[2-(3-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil-carbámico clorhidrato se agitó en solución de 50% ácido trifluoroacético y cloruro de metileno y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO_3) δ 10,32 (br s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 4H), 7,06-7,14 (m,m 2H), 5,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 501 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Ejemplo 62

5-[{(2-[(3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato

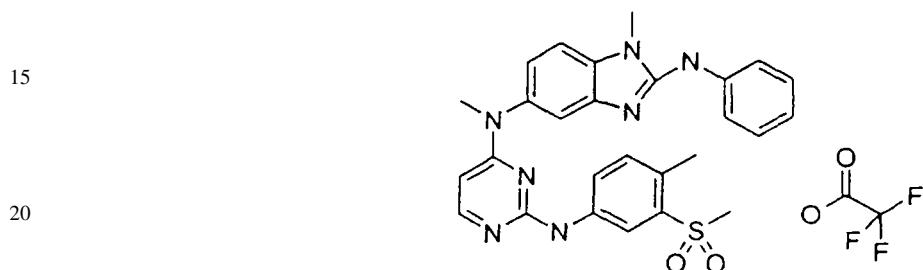
55



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 60 usando éster terc-butílico del ácido (5-[2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil-carbámico (100 mg, 0,22 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (41 mg, 0,22 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,48 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,66-7,71 (M, 2H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,23-7,29 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 5,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 615 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

10 N⁵,1-dimetil-N⁵-(2-[[4-metil-3-(metilsulfonil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-N²-fenil-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

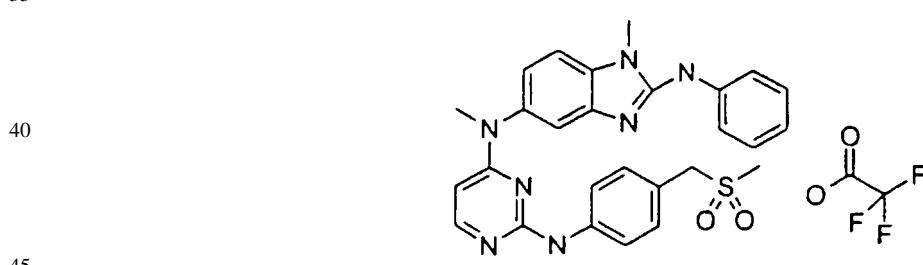


25 Éster terc-butílico del ácido (1-metil-5-{metil-[2-(4-metil-3-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil-carbámico clorhidrato se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,52 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,04-7,14 (m, 2H), 5,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 515 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 64

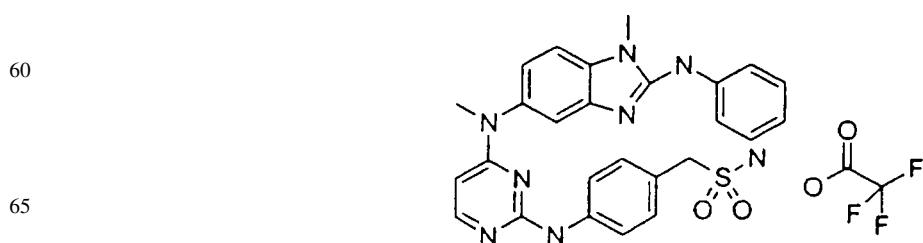
35 N⁵,1-dimetil-N⁵-(2-[[4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino]-4-pirimidinil)-N²-fenil-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido (5-[2-(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil-carbámico (100 mg, 0,22 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (41 mg, 0,22 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (116 mg, 84%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 10,55 (s, 1H), 9,83 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57-7,60 (m, 3H), 7,32-7,44 (M, 5H), 7,11-7,21 (M, 2H), 5,93 (br s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

55 1-{4-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil}metanosulfonamida trifluoroacetato



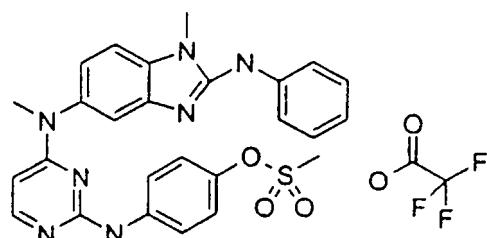
ES 2 290 479 T3

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil-carbámico (100 mg, 0,22 mmol) y (4-aminofenil)-metanosulfonamida (39 mg, 0,22 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (53 mg, 40%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,47 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,73-7,87 (m, 5H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

10 *4-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil metanosulfonato trifluoroacetato*

15



20

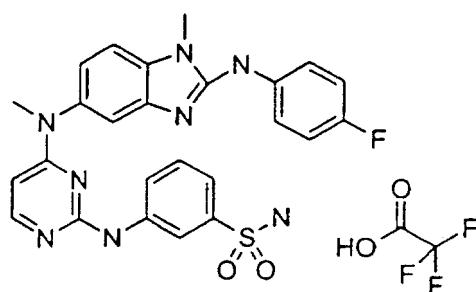
25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil-carbámico (100 mg, 0,22 mmol) y éster 4-amino-fenílico del ácido sulfámico (39 mg, 0,22 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (86 mg, 65%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,32 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,80-7,88 (m, 5H), 7,30-7,41 (M, 4H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,30 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

35 *3-({4-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida trifluoroacetato*

40



45

50

60

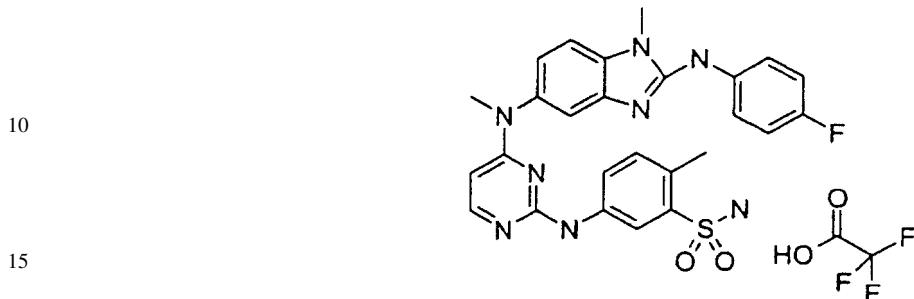
65

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (120 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (76 mg, 48%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,80 (br s, 1H), 9,21 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,29-7,33 (M, 3H), 7,13-7,22 (M, 2H), 7,01-7,05 (M, 1H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). EM (IES) m/z = 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

5-({4-[{2-[{(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida trifluoroacetato

5



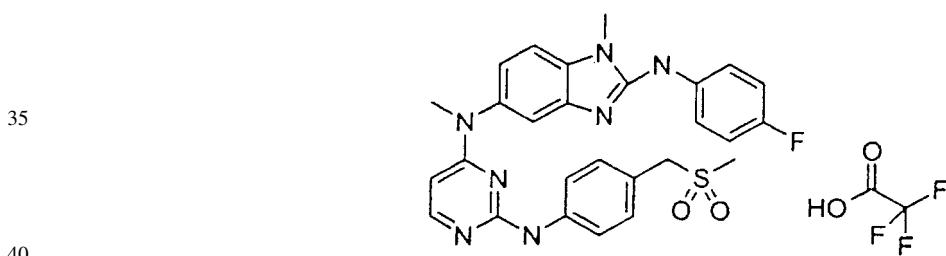
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido 20 {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (120 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (150 mg, 93%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 10,28 (br s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,80-7,87 (m, 3H), 7,66 (dd, J = 8,4 y 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,17-7,23 (M, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2 y 1,8 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 533 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 69

N²-(4-fluorofenil)-N⁵-1-dimetil-N⁵-[2-({4-[{(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

30



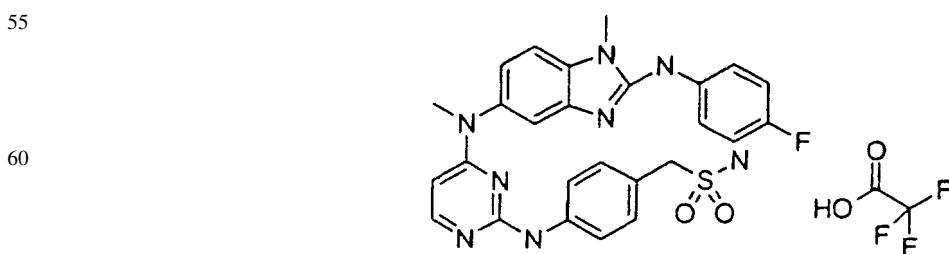
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido 45 {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (100 mg, 0,21 mmol) y 4-(metilsulfonil)metil]anilina (39 mg, 0,21 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (109 mg, 81%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,81 (br s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 7,81-7,88 (M, 3H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,16-7,22 (M, 2H), 7,05 (dd, J = 8,2 y 1,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 532 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 70

1-[4-({4-[{2-[{(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato

55



65

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (100 mg, 0,21 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (39 mg, 0,21 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de

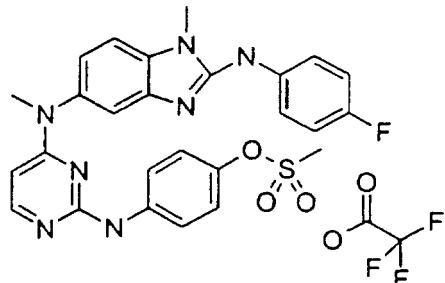
ES 2 290 479 T3

un sólido amarillo (89 mg, 65%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,54 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 7,72-7,90 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,14-7,25 (M, 4H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,49 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 533 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 71

4-({4-[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato trifluoroacetato

10



15

20

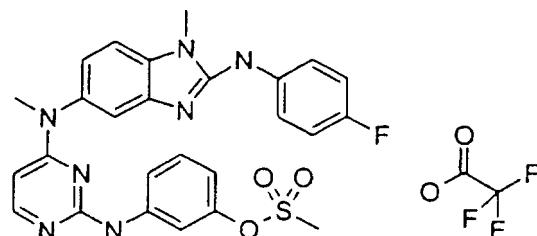
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (96 mg, 0,20 mmol) y éster 4-aminofenílico del ácido sulfámico (37 mg, 0,19 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido amarillo (66 mg, 51%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,33 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80-7,92 (M, 5H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14-7,20 (M, 4H), 6,99 (dd, J = 8,4 y 1,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 534 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 72

30 *3-({4-[{2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato trifluoroacetato*

35



40

45

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-fluoro-fenil)-carbámico (92 mg, 0,19 mmol) y éster 3-amino-fenílico del ácido metanosulfónico clorhidrato (42 mg, 0,19 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido amarillo (73 mg, 59%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 8,2 y 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,1 y 2,1 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 534 [M+H]⁺.

50

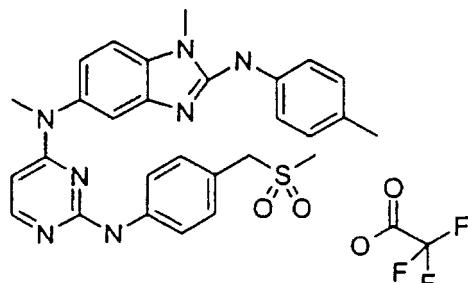
Ejemplo 73

N^5 , I -dimetil- N^2 -(4-metilfenil)- N^5 -[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

55

60

65

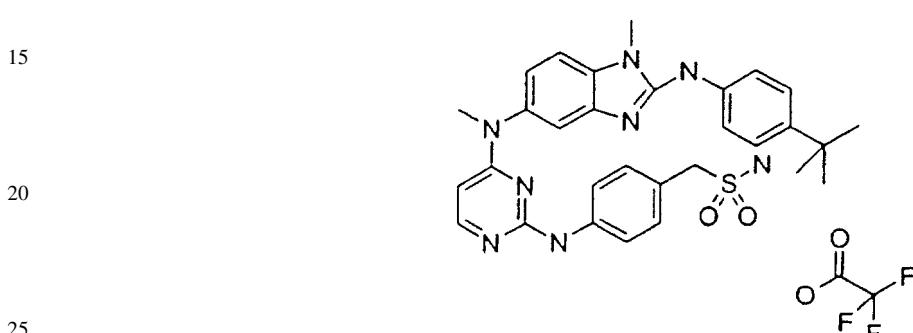


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-p-tolil-carbámico (66 mg, 0,14 mmol) y 4-

(metsulfonil)metiljanilina (26 mg, 0,14 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (32 mg, 36%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,73-7,81 (M, 5H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,4 y 1,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 534 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 74

10 *I*-{4-({4-[(2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil}metanosulfonamida trifluoroacetato



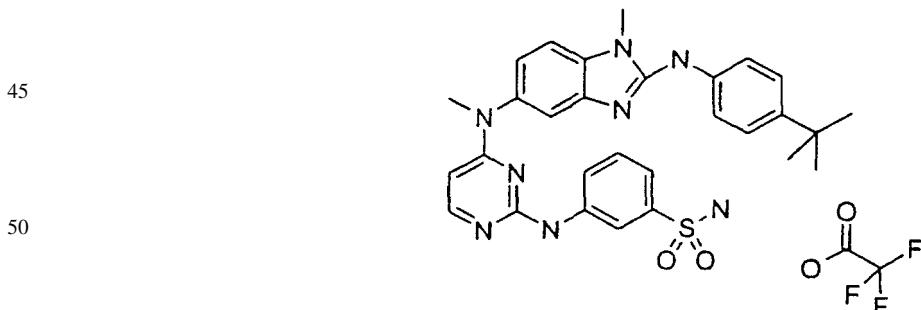
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido (4-terc-Butil-fenil)-{5-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}-carbámico (104 mg, 0,20 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (37 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,42 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 *s, 2H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,28 (m, 9H). m/z en la EM (IES) = 571 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 75

30 *3*-({4-[(2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida trifluoroacetato

40



55

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido (4-terc-Butil-fenil)-{5-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}-carbámico (104 mg, 0,20 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (34 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (85 mg, 63%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,57 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,72-7,82 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,26-7,29 (M, 3H), 6,98 (dd, J = 8,4 y 1,5 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 557 [M+H]⁺.

65

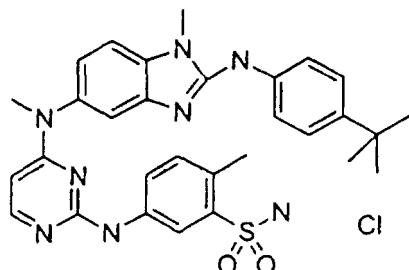
Ejemplo 76

5 *5-({4-[{2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato*

5

10

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido (4-terc-Butil-fenil)-{5-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-carbámico (104 mg, 0,20 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (37 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (66 mg, 48%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,35 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,71-7,78 (m, 4H), 7,32-7,38 (M, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,17-7,23 (M, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 571 [M+H]⁺.

25

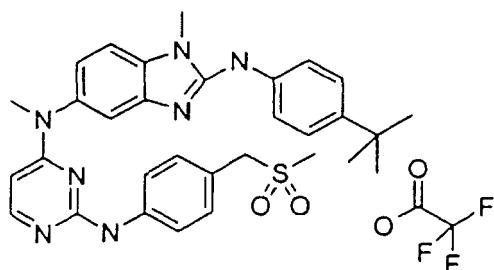
Ejemplo 77

20 *N^2 -[4-(1,1-dimetiletil)fenil]- N^5 ,1-dimetil- N^5 -[2-({4-[(metilsulfonil)metil]-fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato*

30

35

40



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido (4-terc-Butil-fenil)-{5-[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-carbámico (104 mg, 0,20 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (37 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,51 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,71-7,77 (m, 4H), 7,24-7,41 (m, 6H), 7,00 (dd, J = 8,4 y 1,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 570 [M+H]⁺.

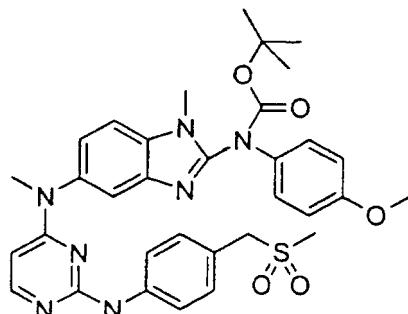
50 Ejemplo 78

55 *(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo*

55

60

65



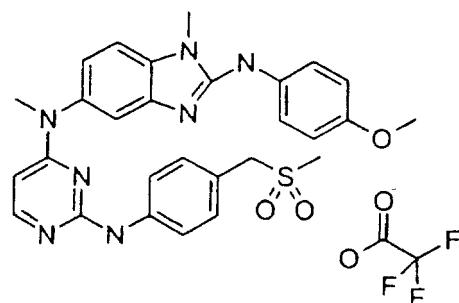
A una solución de éster terc-butílico del ácido éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-metoxifenil)-carbámico (100 mg, 0,20 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (37 mg, 0,20 mmol) se añadió HCl catalítico y la reacción se calentó a 70 °C hasta la mañana siguiente. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó a través gel de sílice proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,7 y 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 644 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 79

N⁵,1-dimetil-N²-[4-(metiloxi)fenil]-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

15



20

25

Éster terc-butílico del ácido (5-{{2-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-metoxi-fenil)-carbámico se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,48 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 544 [M+H]⁺.

35

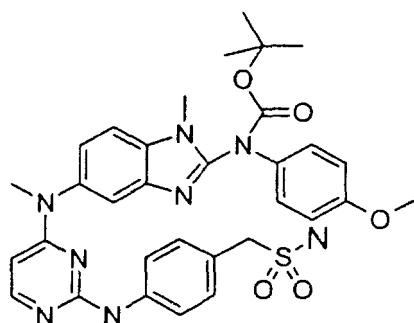
Ejemplo 80

40

{5-[[2-(4-[(aminosulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

45

50



55

60

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 78 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-metoxi-fenil)-carbámico (100 mg, 0,20 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (37 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 2H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 645 [M+H]⁺.

65

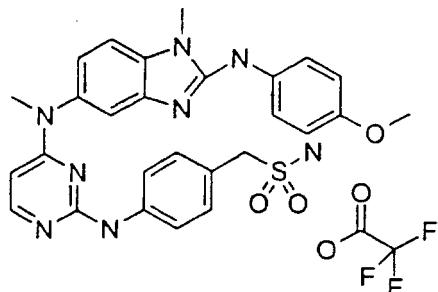
Ejemplo 81

1-{4-(4-metil(1-metil-2-{4-(metiloxi)fenil}amino)-1H-bencimidazol-5-il)amino]-2-pirimidinil}aminofenil]metanosulfonamida trifluoroacetato

5

10

15



Éster terc-butílico del ácido (4-metoxi-fenil)-(1-metil-5-{metil-[2-(4-sulfamoilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]amino}-1H-benzimidazol-2-il)-carbámico se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 78 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,70 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 5,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,48 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 545 [M+H]⁺.

20

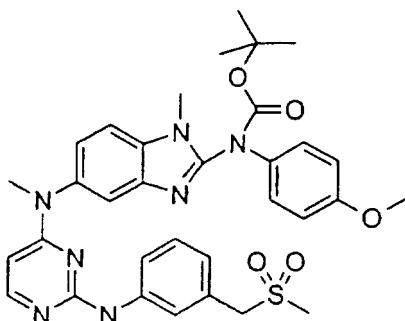
Ejemplo 82

(1-metil-5-{metil[2-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

30

35

40



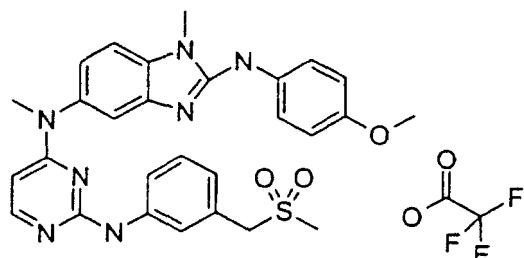
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 78 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}-(4-metoxi-fenil)-carbámico (100 mg, 0,20 mmol) y 3-metanosulfonilmetil-fenilamina (37 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 7,63-7,70 (M, 2H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,6 y 1,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 644 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

N^1 , N^2 -dimetil- N^2 -[4-(metiloxi)fenil]- N^5 -[2-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

60

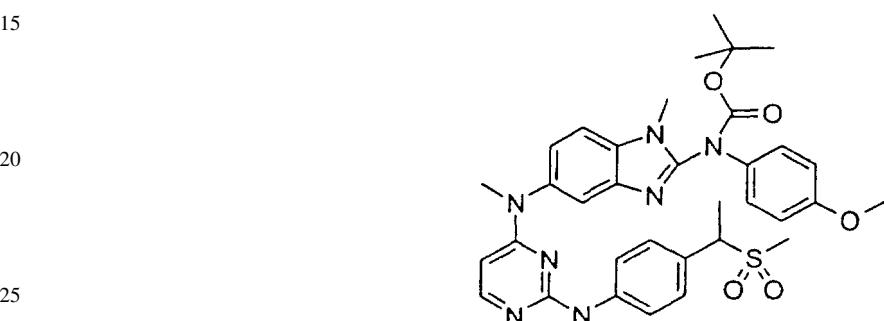
65



5 Éster terc-butílico del ácido (5-[2-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metoxi-fenil)-carbámico se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,36 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,67-7,75 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 4H), 5,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

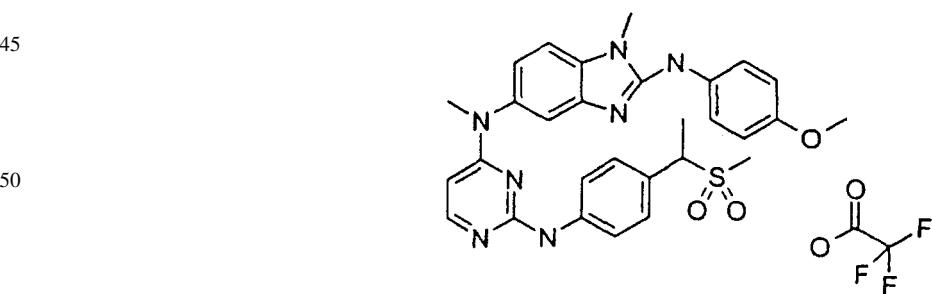
10 (1-Metil-5-{metil[2-(4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 78 usando éster terc-butílico del ácido {5-[2-(cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-metoxi-fenil)-carbámico (100 mg, 0,20 mmol) 4-(1-metanosulfonil-etyl)-fenilamina (40 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65-7,74 (M, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 3H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 658 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

40 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-[4-(metiloxi)fenil]-}N^5\text{-[2-(4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato}$



60 Éster terc-butílico del ácido [5-(2-[4-(1-metanosulfonil-etyl)-fenilamino]-pirimidin-4-il)-metil-amino)-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il]-(4-metoxi-fenil)-carbámico se desprotegió de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 61 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO + NaHCO₃) δ 9,38 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 3H), 6,92-7,00 (m, 3H), 5,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,47 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 558 [M+H]⁺.

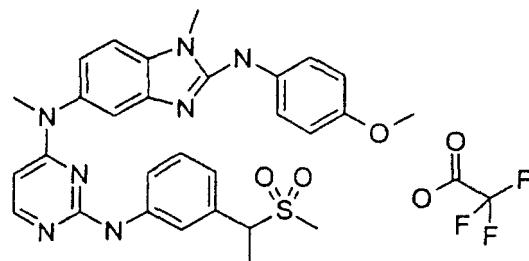
Ejemplo 86

N⁵,1-dimetil-N²-[4-(metiloxi)fenil]-N⁵-[2-(3-[1-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato

5

10

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 usando éster terc-butílico del ácido {5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-(4-metoxi-fenil)-carbámico (100 mg, 0,20 mmol) y 3-(1-Metanosulfonil-etyl)-fenilamina clorhidrato (47 mg, 0,20 mmol) proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,23 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,26 (M, 2H), 6,90-6,98 (m, 4H), 5,69 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 558 [M+H]⁺.

20

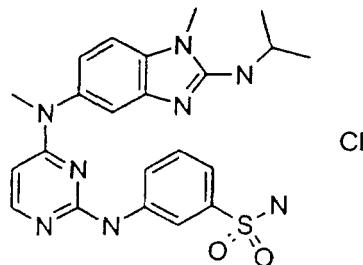
Ejemplo 87

3-{{[4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

30

35

40



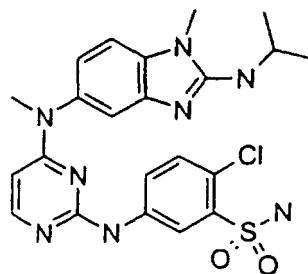
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina* (83 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (59 mg, 47%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4 y 1,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

2-cloro-5-{{[4-(metil{1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida

55

60



65

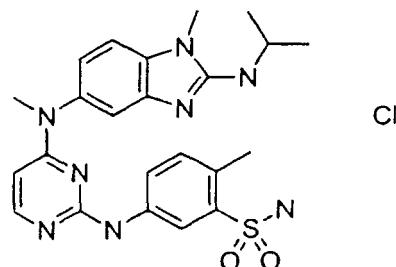
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina* (83 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-cloro-bencenosulfonamida (52 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (74 mg, 59%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,58 (s, 1H),

8,78 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7$ y $2,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (s, 12H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 501 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 89

2-metil-5-{{4-(metil{1-metiletil)amino}-1H-bencimidazol-5-il)amino}-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato

10



15

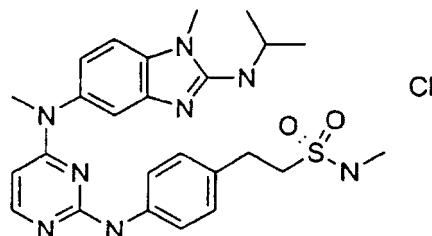
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^5 ,1-dimetil- N^2 -(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina (60 mg, 0,18 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (34 mg, 0,18 mmol) en forma de un sólido blanco (42 mg, 45%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,85 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 3H), 5,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

30 N -metil-2-(4-{{4-(metil{1-metiletil)amino}-1H-bencimidazol-5-il)amino}-2-pirimidinil]amino}fenilosulfonamida clorhidrato

35



40

45

50

55

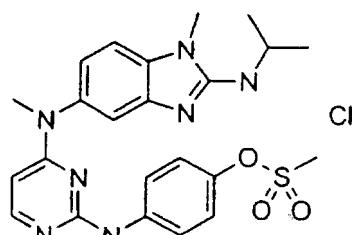
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-cloro-4-pirimidinil)- N^5 ,1-dimetil- N^2 -(1-metiletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina (83 mg, 0,25 mmol) y 2-(4-amino-fenil)-etanosulfónico metilamida del ácido (54 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (71 mg, 52%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,68-7,76 (M, 3H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08-7,13 (M, 3H), 6,96 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,1$ y $1,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,21-3,30 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 2H), 2,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

55 4-{{4-(metil{1-metiletil)amino}-1H-bencimidazol-5-il)amino}-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato

60

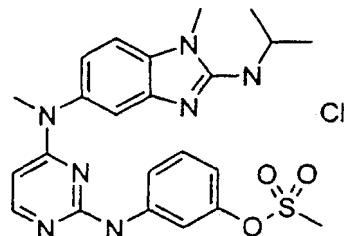
65



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵, 1-dimetil-*N*²-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (83 mg, 0,25 mmol) y éster 4-aminofenílico del ácido metanosulfónico (47 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (45 mg, 35%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,30 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,17-7,21 (m, 3H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm. EM (IES) m/z = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

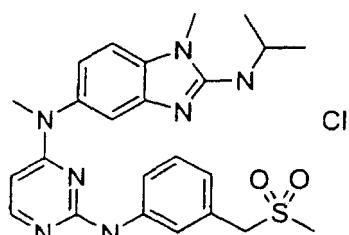
10 3-{{[4-(metil{1-metiletil}amino)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵, 1-dimetil-*N*²-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (83 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato del éster 3-amino-fenílico del ácido metanosulfónico (56 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (55 mg, 43%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,34 (s con H₂O ³H) ppm. m/z en la EM (IES) = 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

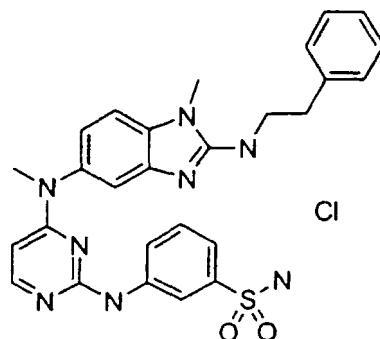
30 *N*⁵,1-dimetil-*N*²-(1-metiletil)-*N*⁵-[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con *N*⁵-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*⁵, 1-dimetil-*N*²-(1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (83 mg, 0,25 mmol) y 3-Metanosulfonilmetilfenilamina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (69 mg, 53%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1 y 1,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm. m/z en la EM (IES) = 480 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 94

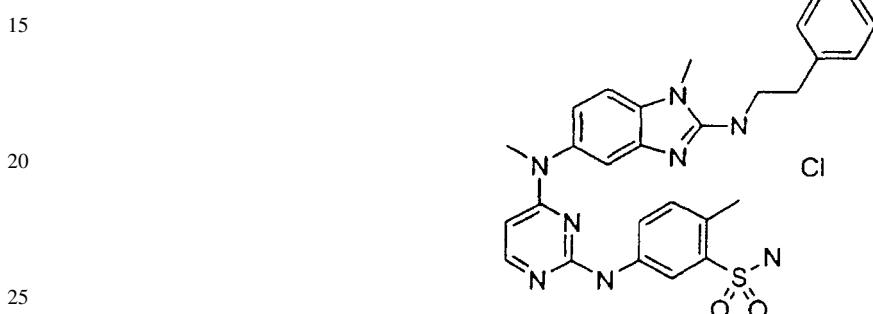
3-{{[4-(metil{1-metiletil}amino)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1, N^5 -dimetil- N^2 -fenetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (95 mg, 67%). RMN de 1 H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,83 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,40 (m, 11H), 5,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,96 (m, 2H) ppm. m/z en la EM (IES) = 529 [M+H] $^+$.

Ejemplo 95

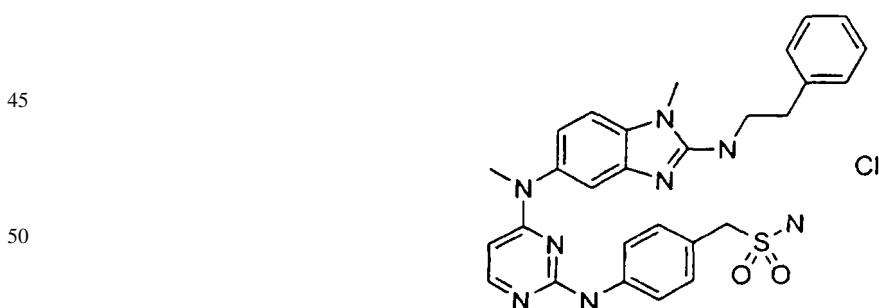
10 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(2-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida clorhidrato



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1, N^5 -dimetil- N^2 -fenetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (88 mg, 61%). RMN de 1 H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,25 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,18-7,41 (m, 10H), 5,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm. m/z en la EM (IES) = 543 [M+H] $^+$.

Ejemplo 96

40 1-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(2-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato



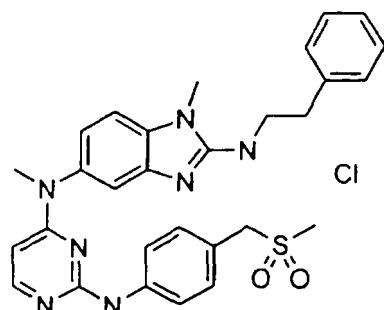
55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1, N^5 -dimetil- N^2 -fenetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (37 mg, 26%). RMN de 1 H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 3H), 7,21-7,34 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,84 (dd, J = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,63 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,92-2,97 (m, 2H) ppm. m/z en la EM (IES) = 543 [M+H] $^+$.

Ejemplo 97

N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]-N²-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

5

10



15

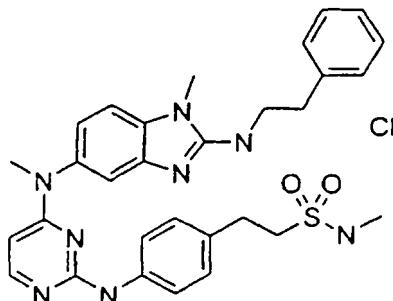
25

Ejemplo 98

N-metil-2-(4-[(4-(metil-2-[(2-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il)amino)-2-pirimidinil]amino)fenil)etanosulfonamida clorhidrato

35

40



45

50

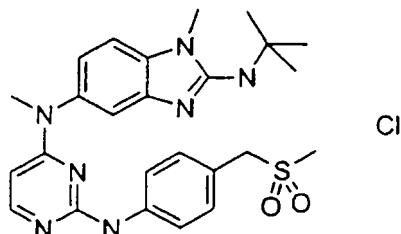
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-N²-fenetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (98 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (120 mg, 83%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 7,77-7,81 (m, 3H), 7,18-7,33 (m, 8H), 7,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1 y 1,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,54-3,61 (M, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H) ppm. m/z en la EM (IES) = 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

N²-(1,1-dimetiletil)-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

60

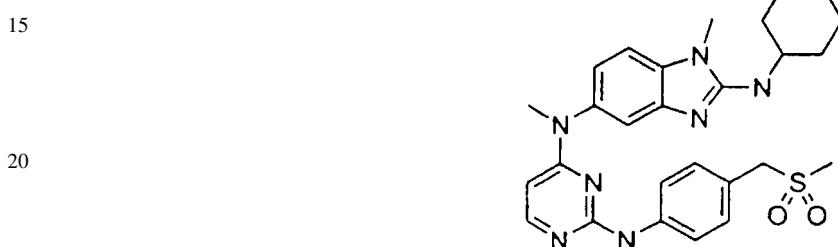
65



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N²-terc-butil-N⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (69 mg, 0,20 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (37 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (111 mg, 95%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 7,77-7,79 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,21 (br s, 1H), 5,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm. m/z en la EM (IES) = 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

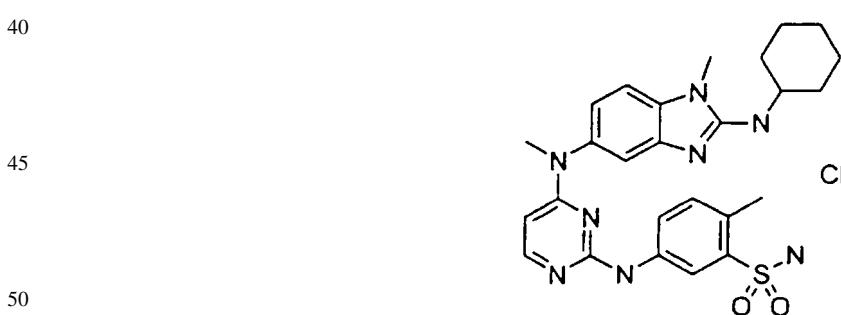
10 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-N²-ciclohexil-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (92 mg, 0,25 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (31 mg, 24%). RMN de ¹H (300 MHz, D₆-DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,77-7,80 (M, 3 H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,70 (br s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,01 (br s, 2H), 1,74 (br s, 2H), 1,62 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,16-1,32 (m, 5H) ppm. m/z en la EM (IES) = 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

35 5-[(4-[[2-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil)amino]-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato



50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-N²-ciclohexil-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (92 mg, 0,25 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (95 mg, 68%). RMN de ¹H (300 MHz, D₆-DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4 y 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,13-7,18 (M, 2H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,62-1,66 (m, 1H), 1,29-1,48 (m, 4H), 1,14-1,17 (m, 1H) ppm. m/z en la EM (IES) = 521 [M+H]⁺.

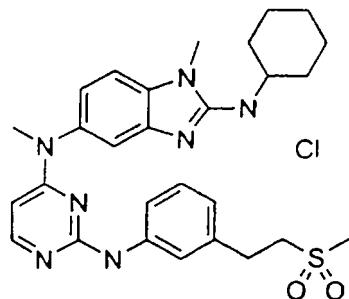
Ejemplo 102

N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(3-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

5

10

15



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-N²-ciclohexil-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (74 mg, 0,20 mmol) y 3-(2-metanosulfonil-etyl)-fenilamina (47 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (59 mg, 52%). RMN de ¹H (300 MHz, D6-DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,47 (d, J = 7,8Hz, 1H), 5,61(d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,74 (M, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,16-1,31 (m, 5H) ppm. m/z en la EM (IES) = 534 [M+H]⁺.

25

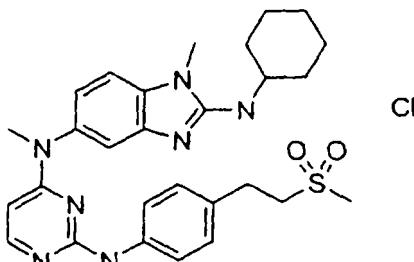
Ejemplo 103

N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazole-2,5-diamina clorhidrato

30

35

40



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-N²-ciclohexil-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (74 mg, 0,20 mmol) y 4-(2-Metanosulfonil-etyl)-fenilamina (40 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (100 mg, 88%). RMN de ¹H (300 MHz, D6-DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,43 (m, 2H), 2,90-2,95 (M, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (m, 4H), 1,10 (m, 1H) ppm. m/z en la EM (IES) = 534 [M+H]⁺.

50

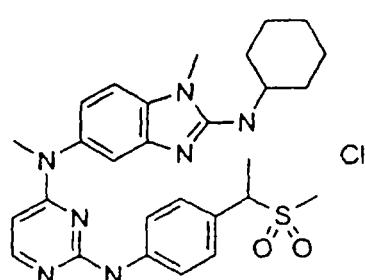
Ejemplo 104

N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[1-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato

55

60

65



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-N²-ciclohexil-1,N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (74 mg, 0,20 mmol) y 4-(1-metanosulfonil-etyl)-fenilamina

(40 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (104 mg, 91%). RMN de ^1H (300 MHz, D6-DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 4H), 1,33-1,43 (m, 4H), 1,15 (m, 1H) ppm. m/z en la EM (IES) = 534 [M+H] $^+$.

5

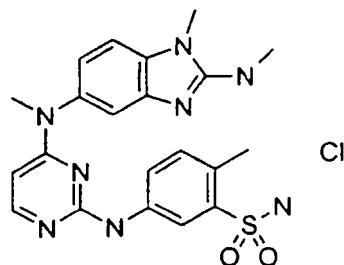
Ejemplo 105

2-Metil-5-[4-{metil[1-metil-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino]bencenosulfonamida clorhidrato

10

15

20

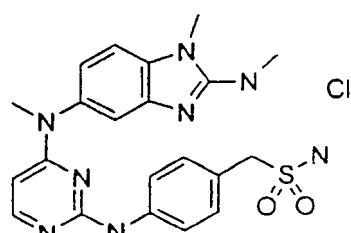


Ejemplo 106

1-{4-[4-{metil[1-metil-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}fenil]metanosulfonamida clorhidrato

35

40



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N^5 -(2-cloropirimidin-4-il)- N^2 , N^5 ,1-trimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (58 mg, 0,20 mmol) y 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida (35 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido rosa (78 mg, 84%). RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,63 (br s, 1H), 9,22 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,40 (br s, 2H), 7,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 5,83 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,08 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 453 [M+H] $^+$.

50

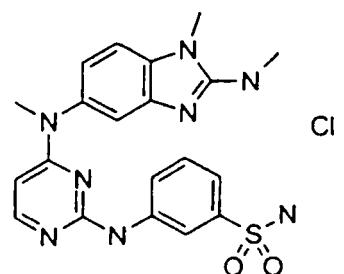
Ejemplo 107

3-[4-{metil[1-metil-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino]bencenosulfonamida clorhidrato

55

60

65



ES 2 290 479 T3

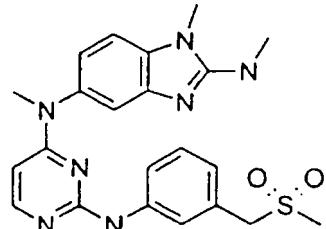
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-N²,N⁵,1-trimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (60 mg, 0,20 mmol) y 3-amino-bencenosulfonamida (34 mg, 0,20 mmol) en forma de un sólido blanco (40 mg, 42%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO + NaHCO₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77-7,82 (M, 2H), 7,26-7,39 (m, 6H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,2 Hz, 3H). m/z en la EM (IES) = 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

N²,N⁵,1-trimetil-N⁵-[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina

10

15



20

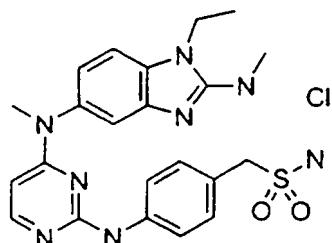
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-cloropirimidin-4-il)-N²,N⁵,1-trimetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina (48 mg, 0,16 mmol) y 3-metanosulfonilmetil-fenilamina (30 mg, 0,16 mmol) en forma de un sólido blanco (75 mg, 83%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 5,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,89 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 452 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

30 *1-[4-([4-[[1-ethyl-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil]amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato*

35

40



45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 con N⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-1-ethyl-N²,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (79 mg, 0,25 mmol) y (4-amino-fenil)-metanosulfonamida (46 mg, 0,25 mmol) en forma de un sólido blanco (110 mg, 88%). RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17-7,20 (M, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,70 (d, J=6,0Hz, 1H), 4,09-4,16 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. m/z en la EM (IES) = 467 [M+H]⁺.

50

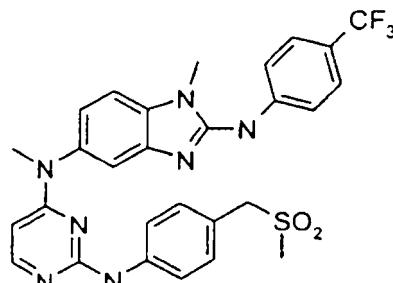
Ejemplo 110

N⁵,1 - dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil) metil]fenil)amino) - 4 - pirimidinil]-N²-[4-(trifluorometil)fenil] - 1H-bencimidazol-2,5-diamina

55

60

65



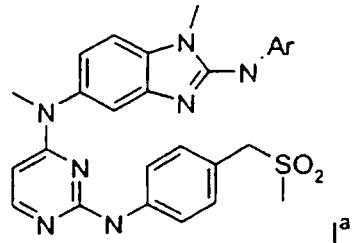
ES 2 290 479 T3

Una mezcla de *N*⁴-(2-Metanosulfonil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-*N*²-(4-metanosulfonilmetil-fenil)-*N*⁴-metilpirimidina-2, 4-diamina (89 mg, 0,18 mmol), 4-(trifluorometil)anilina (148 mg, 0,9 mmol) y una cantidad catalítica de Cl (1 gota, concentrado) en isopropanol se calentó en un sintetizador Smith a 150°C durante 10 minutos.. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep., después de concentrar, el producto se trató con HCl (0,1 ml, 1 M en éter) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro: CL/EM (m/e) 582,2 [M+H]⁺, Tr a 1,34 minutos.

Los siguientes compuestos de Ejemplos 111-125 de la Fórmula I^a se prepararon de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 110.

10

15



20

25

Ejemplo

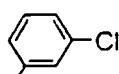
Ar

CL/EM Tr (min)

CL/EM m/z
[M+H]⁺

30

111

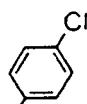


1,52

548,0

35

112

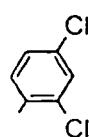


1,34

548,2

40

113



1,52

582,2

45

55

60

65

ES 2 290 479 T3

5	114		1,6	582,2
10	115		1,71	616,2
15	116		1,59	616,2
20	117		1,54	597,4
25	118			
30	119		1,92	532,2
35	120		1,83	550,0
40	121		1,77	566,2
45				
50				
55	121		1,4	566,2
60				
65				

122		1,27	566,2
123		1,26	546,0
124		1,55	532,2
125		1,7	600,0

Ejemplo 126

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 5, sustituyendo 4-Metanosulfonilmetil-fenilamina por 4-Amino-bencenosulfonamida, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: CL/EM (m/e) 456,02 [M+H]⁺, Tr a 1,37 minutos.

Ejemplo 127

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 6, sustituyendo *N*²-(4-Metanosulfonilmetil-fenil)-*N*⁴-metil-*N*⁴-(1-metil-2-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-pirimidina-2,4-diamina por 4-{4-[Metil-(1-metil-2-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida, lo que proporcionó el compuesto del título: CL/EM (m/e) 472,2 [M+H]⁺, Tr a 1,24 min.

Ejemplo 128

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 7, sustituyendo *N*⁴-(2-Metanosulfonil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-*N*²-(4-metanosulfonilmetil-fenil)-*N*⁴-metil-pirimidina-2,4-diamina por 4-{4-[2-Metanosulfonil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il]-metil-amino]-pirimidin-2-ilamino}-bencenosulfonamida, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo: CL/EM (m/e) 569,4 [M+H]⁺, Tr a 1,41 min.

Ejemplo 129

Se utilizó el procedimiento del ejemplo del intermedio 1B, sustituyendo isocianato por 3-Trifluorometil-fenilamina, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido naranja oscuro: CL/EM (m/e) 337,2 [M+H]⁺,

Ejemplo 130

(Metil-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-amina (2,34 g) y carbonato de cesio (5,61 g, 17,2 mmol) se agitaron en DMF durante 15 minutos, después se añadió (BOC)₂O (2,81 g, 12,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, la mezcla de reacción después se concentró y el residuo se tomó en EtOAc y se lavó con agua, después con salmuera, el secado y concentración, y la cromatografía ultrarrápida con gel de sílice, proporcionaron 1,45 g del compuesto del título en forma de una espuma amarilla: CL/EM (m/e) 437 [M+H]⁺, Tr a 2,34 minutos.

Ejemplo 131

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 3, sustituyendo 1-Metil-2-metilsulfanil-5-nitro-1*H*-benzoimidazol por éster dimetiletilico del ácido (Metil-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-(3-trifluorometil-fenil)-carbámico, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo amarronado: CL/EM (m/e) 407,4 [M+H]⁺, Tr a 1,62 minutos.

Ejemplo 132

Se utilizó el procedimiento del ejemplo del intermedio 1D, sustituyendo *N*²-isopropil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina por éster dimetiletilílico del ácido (amino-metil-1-benzoimidazol-2-il)-(-trifluorometil-fenil)-carbámico, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco: CL/EM (m/e) 533,2 [M+H]⁺, Tr a 2,44 minutos.

Ejemplo 133

10 Se utilizó el procedimiento del ejemplo 7, sustituyendo N⁴-(2-Metanosulfonil-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)-N²-(4-metanosulfonilmetil-fenil)-N⁴-metil-pirimidina-2,4-diamina por éster dimetiletilílico del ácido {[2-Cloro-pirimidin-4-il]-metil-amino]-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}-(3-trifluorometil-fenil)-carbámico, lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo: CL/EM (m/e) 582,0 [M+H]⁺, Tr a 1,4 minutos.

15 Ejemplo 134

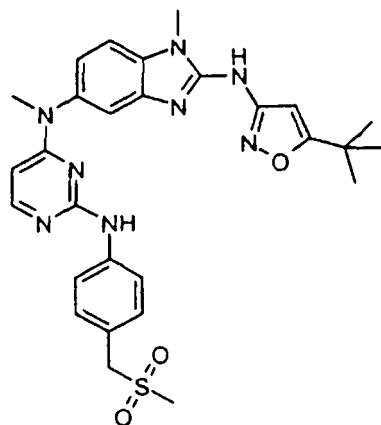
*N*²-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoaxazolil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-((4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina

20

25

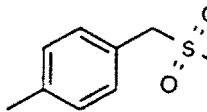
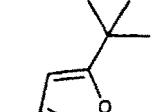
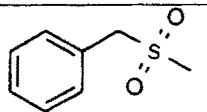
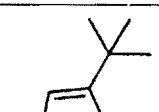
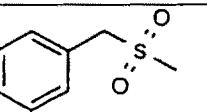
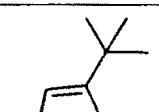
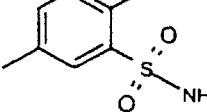
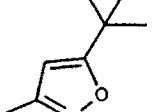
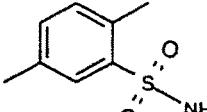
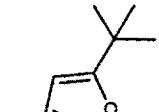
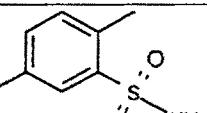
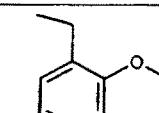
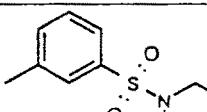
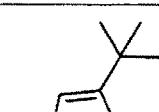
30

35



40 *N*-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*-{5-[(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1*H* benzoimidazol-2-il}-2,2-dimetil-propionamida (50 mg, 0,10 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (19 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en isopropanol (2,5 ml). A esta solución se añadió una cantidad catalítica de HCl y la reacción se calentó a 70°C durante 12 horas. Se eliminó el disolvente y la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC y usando el disolvente CH₃CN : H₂O : TFA al 0,1% como fase móvil. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se neutralizó mediante una solución de NaHCO₃ al 10%. La fase de CH₂Cl₂ se secó Na₂SO₄ y se evaporó proporcionando el compuesto del título RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11,3 y 10,6 (s, 1H), 9,6 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,85 (d, 5,8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (d, J = 12 Hz, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,29 (s, 9H) ppm. m/z en la EM (IES) = 560 [M+H]⁺.

50 Los siguientes compuestos de Ejemplos 135-141 de la Fórmula I^b se prepararon de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 134 con los materiales iniciales que se indican en cada Ejemplo.

N.º de ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Tr en la CL/EM (minutos)	m/z en la CL/EM [M+H] ⁺
Ej. 135	H			1,48	547
Ej. 136	H			1,56	547
Ej. 137	CH ₃			1,72	561
Ej. 138	H			1,48	548
Ej. 139	CH ₃			1,57	562
Ej. 140	H			1,54	604
Ej. 141	H			2,43	591

Ejemplo 135

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*²-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*⁶-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (50 mg, 0,126 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (26 mg, 0,139 mmol) proporcionando un sólido blanco (36 mg, 0,06 mmol). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*²-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (50 mg, 0,126 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (26 mg, 0,139 mmol) proporcionando un sólido blanco (16 mg, 0,03 mmol). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*-{5-[{(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}-2,2-dimetil-propionamida (23 mg, 0,045 mmol) y 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (10 mg, 0,139 mmol) proporcionando un sólido blanco (5 mg, 0,01 mmol). m/z en la EM (IES) = 561 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*²-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (40 mg, 0,10 mmol) y 5-Amino-2-metil-bencenosulfonamida (27 mg, 0,11 mmol) proporcionando un sólido blanquecino (26 mg, 0,048 mmol). m/z en la EM (IES) = 547 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 139

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*-{5-[{(2-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il}-2,2-dimetil-propionamida (50 mg, 0,10 mmol) y 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (23 mg, 0,10 mmol) proporcionando un sólido blanquecino (20 mg, mmol). m/z en la EM (IES) = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 con *N*⁵-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-*N*²-(6-Fluoro-4*H*-benzo[1,3]dioxin-8-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (35 mg, 0,08 mmol) y 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (16 mg, 0,08 mmol) proporcionando un sólido blanco (12 mg, 0,02 mmol). m/z en la EM (IES) = 590 [M+H]⁺.

30

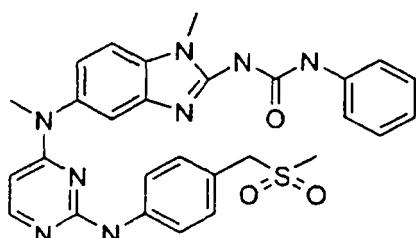
Ejemplo 141

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo I con *N*²-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-*N*⁵-(2-cloro-pirimidin-4-il)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-2,5-diamina (35 mg, 0,09 mmol) y 3-(Morfolin-4-sulfonil)-fenilamina (23 mg, 0,10 mmol) proporcionando un sólido blanquecino (32 mg, 0,05 mmol). m/z en la EM (IES) = 605 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)-*N*'-fenilurea

45



50

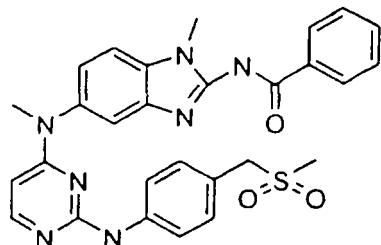
A una solución de *N*⁵,1-dimetil-*N*⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1*H*-bencimidazol-2,5-diamina (150 mg, 0,343 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (3 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (167 mg, 1,03 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h y después se añadió anilina (192 mg, 2,06 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y el producto se precipitó. El producto en bruto se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó al aire proporcionando el producto deseado sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,8Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 4H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J=7,1 Hz, 1H), 5,75 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 557 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 143

N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)benzamida

5



10

15

20

25

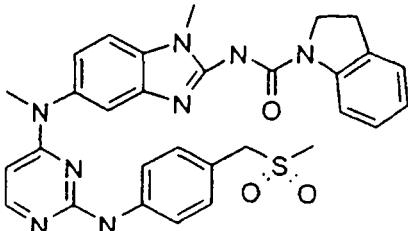
A una solución de ácido benzoico (51 mg, 0,402 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (65,2 mg, 0,400 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió una solución de N⁵, 1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)pirimidin-4-il]-1H-bencimidazol-2,5-diamina (88 mg, 0,201 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,201 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se inactivó con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y el producto después se precipitó. El producto en bruto se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó al aire proporcionando el producto deseado sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 5,79 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 542 [M+H]⁺.

Los Ejemplos 144-152 siguientes se prepararon de forma similar a los Ejemplos 142 ó 143.

Ejemplo 144

30 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-carboxamida

35



40

45

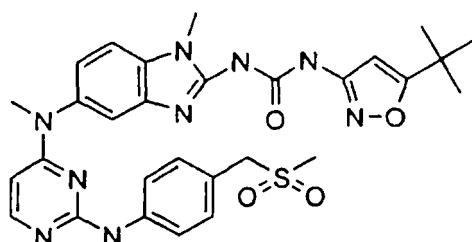
50

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 5,75 (d, J=6,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 5H), 3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 583 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

55 N-[5-(1,1-dimetiletil)-3-isoxazolil]-N'-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)urea

55



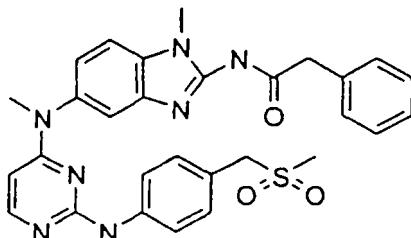
60

RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,88 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,76 (d, J=5,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). m/z en la EM (IES) = 604 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

5 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilacetamida

10



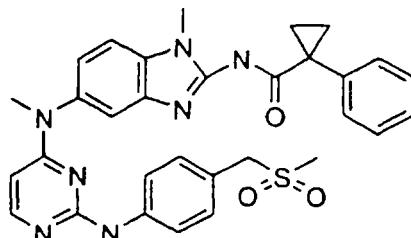
15

20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 5,75 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 556 [M+H] $^+$.

Ejemplo 147

25 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida

30



35

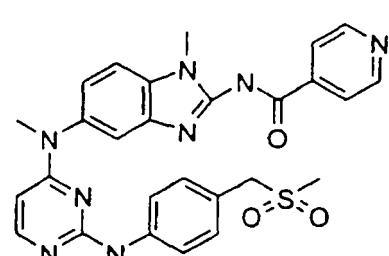
40

45 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,87 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 4H), 5,75 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,43 (s, 6H), 2,84 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,10 (m, 2H). m/z en la EM (IES) = 582 [M+H] $^+$.

50

55 Ejemplo 148
N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-4-piridin-carboxamida

50



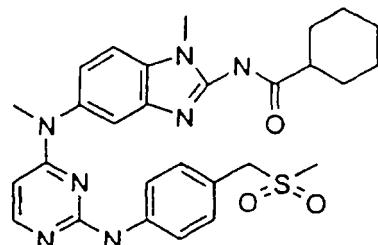
60

65 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,92 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,75 (d, $J=5,7$ Hz; 2H), 8,11 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,81 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 543 [M+H] $^+$.

Ejemplo 149

5 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclohexan-carboxamida

10



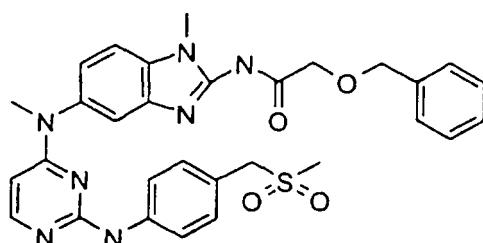
15

20 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,85 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19-7,18 (m, 3H), 5,81 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 4H). m/z en la EM (IES) = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 150

25 N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-[(fenil-metil)oxi]acetamida

30



35

40

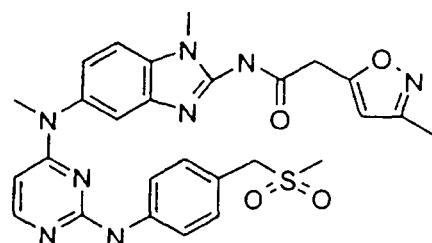
40 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 7,87 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,47-7,18 (m, 10H), 5,81 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Ejemplo 151

50 2-(3-metil-5-isoxazolil)-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

55

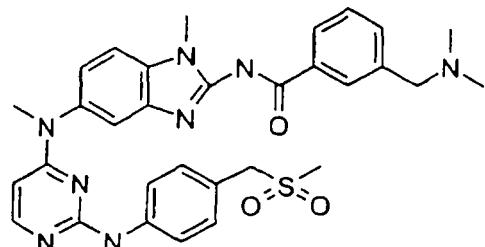


60

65 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 7,88 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,82 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48-3,47 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152

5 *3-[(dimetilamino) metil]-N-(1 - metil - 5-{metil [2-({4-[(metilsulfonil) metil]fenil}amino) - 4 - pirimidinil] amino} - 1H-bencimidazol-2-il)benzamida*



10

15

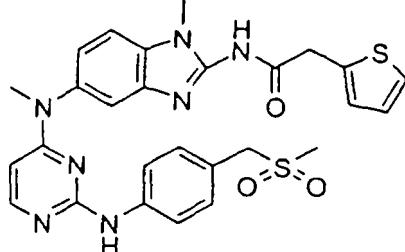
10 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,89 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 5,85 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,22 (s, 6H). m/z en la EM (IES) = 599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 153

20 *N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-(2-tienil)acetamida*

25



30

35

30 A una solución de éster terc-butílico del ácido {[2-(cloropirimidin-4-il)-metilamino]-metil-H-benzimidazol-2-il}-carbámico (3,88 g, 10 mmol) y 4-[(metilsulfonil)metil]anilina (1,9 g, 12 mmol) en isopropanol (100 ml) se añadió una solución de HCl (1 gota, 4 M en dioxano) y la reacción se calentó a 85°C. Después de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se neutralizó con la adición de solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se filtró proporcionando N^5 -[3-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-fenil]-1,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina en forma de un sólido blanquecino, que se usó para producir el compuesto del título.

40

45

50

45 A una solución de ácido tiofen-2-il-acético (78 mg, 0,58 mmol) y carbonildiimidazol (88 mg, 0,55 mmol) en DMF, que se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió una solución de N^5 -[3-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-fenil]-1,N⁵-dimetil-1H-benzimidazol-2,5-diamina (120 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (40 ml, 0,29 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y N-({[3-(4-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-fenil]-metil-amino}-metil-1H-benzimidazol-2-il)-C-tiofen-2-il-acetamida (54 mg, 17%) se purificó con HPLC de fase inversa. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 4H), 7,46-6,95 (m, 8H), 5,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). m/z en la EM (IES) = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Tr en la CL/EM(minutos) 1,47.

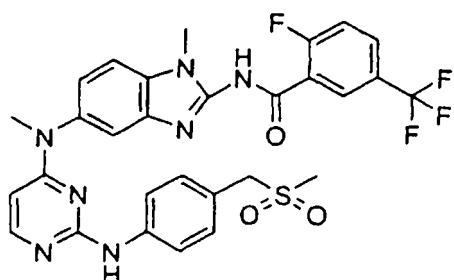
Ejemplo 154

55

55 *2-fluoro-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida*

60

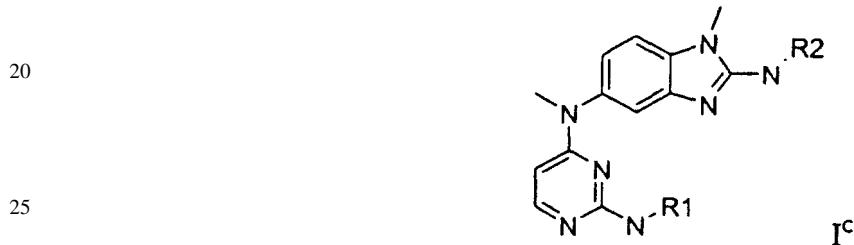
65



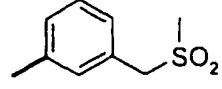
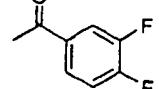
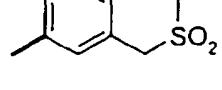
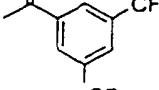
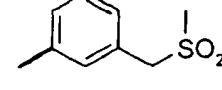
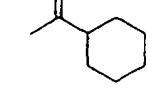
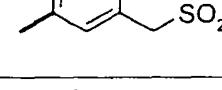
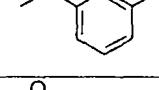
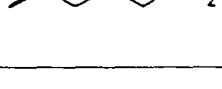
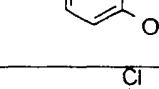
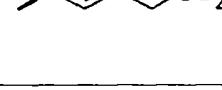
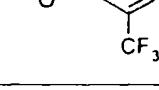
5 A una solución de éster terc-butílico del ácido {[2-cloropirimidin-4-il]-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico (2,86 g, 7,4 mmol) y 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (1,5 g, 8,1 mmol) en isopropanol (70 ml) se añadió una solución de HCl (1 gota, 4 M en dioxano) y la reacción se calentó a 70°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se neutralizó con la adición de solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se filtró proporcionando N⁵-[3-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-fenil]-1, N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina en forma de un sólido blanquecino, que se usó para producir el compuesto del título.

10 A la solución de N⁵-[3-(3-Metanosulfonilmetil-fenilamino)-fenil]-1, N⁵-dimetil-1H-benzoimidazol-2,5-diamina (36 mg, 0,083 mmol) en NMP se añadió cloruro de fluorotrifluorometil-benzoilo (38 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se purificó con HPLC de Gilson proporcionando C-Fluoro-N-({[3-(3-metanosulfonilmetil-fenilamino)fenil]metilamino}metil-1H-benzoimidazol-2-il)-trifluorometil-benzamida (20 mg, 38%). m/z en la EM (IES) = 628 [M+H]⁺, Tr en la CL/EM (minutos) 2,03.

15 Los siguientes compuestos de los Ejemplos 155-239 de la Fórmula I^c se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 153 ó 154 con los materiales iniciales apropiados.

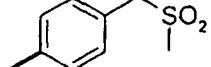
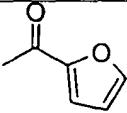
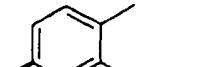
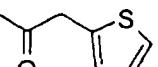
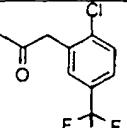
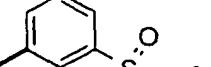
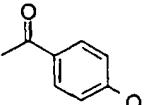
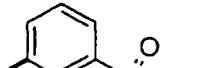
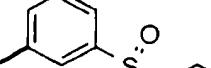
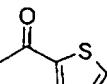
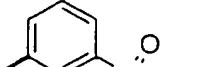
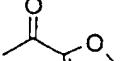
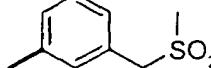
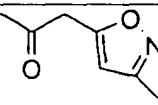
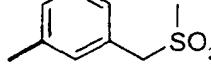
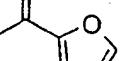


30

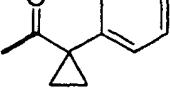
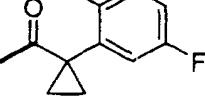
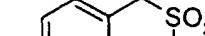
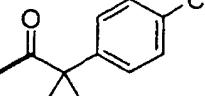
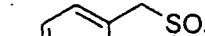
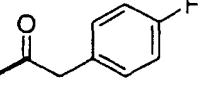
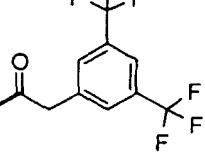
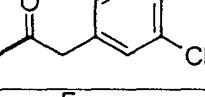
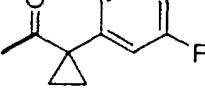
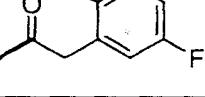
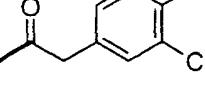
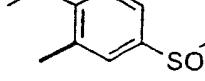
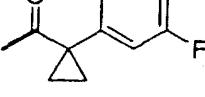
Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 155			2,32	578
Ej. 156			2,33	678
Ej. 157			1,43	548
Ej. 158			1,80	556
Ej. 159			1,68	572
Ej. 160			1,81	658

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 161			1,90	692
Ej. 162			1,73	656
Ej. 163			1,88	692
Ej. 164			1,66	642
Ej. 165			1,60	583
Ej. 166			1,38	582
Ej. 167			1,77	548
Ej. 168			1,68	548
Ej. 169			1,43	562
Ej. 170			1,84	562
Ej. 171			1,37	532

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
5 Ej. 172			1,53	546
10 Ej. 173			1,26	561
15 Ej. 174			1,70	658
20 Ej. 175			1,74	656
25 Ej. 176			1,54	642
30 Ej. 177			1,44	536
35 Ej. 178			1,59	564
40 Ej. 179			1,22	508
45 Ej. 180			1,33	506
50 Ej. 181			1,57	572
55 Ej. 182			1,66	573

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 183			1,35	532
Ej. 184			1,49	563
Ej. 185			1,65	660
Ej. 186			1,82	629
Ej. 187			1,52	619
Ej. 188			1,79	605
Ej. 189			1,58	589
Ej. 190			1,42	561
Ej. 191			1,60	532

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
5 Ej. 192			1,51	618
10 Ej. 193			1,65	546
15 Ej. 194			1,34	632
20 Ej. 195			1,53	618
25 Ej. 196			1,47	602
30 Ej. 197			1,61	631
35 Ej. 198			1,36	536
40 Ej. 199			1,36	494
45 Ej. 200			1,34	522
50 Ej. 201			1,29	508

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 202			1,57	557,2
Ej. 203			1,65	582,4
Ej. 204			1,92	618,2
Ej. 205			1,92	616,0
Ej. 206			1,67	574,2
Ej. 207			1,90	691,8
Ej. 208			1,77	624,0
Ej. 209			1,77	618,2
Ej. 210			1,47	592,0
Ej. 211			1,67	624,2
Ej. 212			1,89	648,2

Ejemplo	R1	R2	T _r en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 213			1,54	622,2
Ej. 214			2,04	680,2
Ej. 215			1,72	654,0
Ej. 216			1,75	619,2
Ej. 217			1,90	651,2
Ej. 218			1,62	625,0
Ej. 219			1,62	615,8
Ej. 220			1,67	586,2
Ej. 221			1,65	586,2
Ej. 222			1,64	586,0

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 223			1,65	574,2
Ej. 224			1,75	574,0
Ej. 225			1,69	592,0
Ej. 226			1,70	592,0
Ej. 227			1,42	616,2
Ej. 228			1,95	593,2
Ej. 229			2,05	650,2
Ej. 230			1,64	590,0
Ej. 231			1,63	590,0
Ej. 232			1,62	590,0

Ejemplo	R1	R2	Tr en CL/EM (minutos)	CL/EM (m/z) [M + H] ⁺
Ej. 233			1,59	616,0
Ej. 234			1,54	615,8
Ej. 235			1,74	624,0
Ej. 236			1,77	598,0
Ej. 237			1,63	583,4
Ej. 238			1,74	584,0
Ej. 239			1,45	600,2

Ejemplo 155

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 154 con cloruro de 3,4-difluoro-benzoilo, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico. m/z en la EM (IES) = 578 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 154 con cloruro de Bis-trifluorometil-benzoilo, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico. m/z en la EM (IES) = 678 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 157

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 154 con cloruro del ácido ciclohexo-xancarboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 158

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 154 con cloruro de 3-metil-benzoilo, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 4-Metoxi-benzoico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico. m/z en la EM (IES) = 572 [M+H]⁺.

Ejemplo 160

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido (cloro-trifluorometil-fenil)acético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico. m/z en la EM (IES) = 658 [M+H]⁺.

Ejemplo 161

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con 3,5-ácido Bis-trifluorometilacético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 692 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 162

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido (3-trifluorometilsulfanilfenil)acético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 656 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2,4-Bis-trifluorometilfenilacético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 692 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2-fluoro-5-trifluorometilfenilacético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 642 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 165

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3H-benzotriazol-5-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 583 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3H-benzoimidazol-5-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 582 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 548 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 168

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-3-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 548 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-il-acético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 170

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-Metil-tiofen-2-carboxílico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 562 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 171

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido furan-3-carboxílico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 532 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 172

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-furan-2-carboxílico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 173

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-isoxazol-5-il-acético, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 561 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 174

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2-cloro-5-trifluorometil-fenilacético, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 658 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 175

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-trifluorometilsulfanilfenilacético, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 656 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2-fluoro-5-trifluorometilfenil acético, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 642 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 177

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3,3-dimetil-butírico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 536 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 178

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2-propil-pentanoico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 564 [M+H]⁺.

Ejemplo 179

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido isobutírico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 180

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido ciclopropanocarboxílico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 506 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 181

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 4-metoxibenzoico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metilamino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 572 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 182

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con 4-ácido metoxibenzoico, 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 573 [M+H]⁺.

Ejemplo 183

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido furan-2-carboxílico, 4-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 532 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 184

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-il-acético, 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 563 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 185

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 2-cloro-5-trifluorometilfenílico, 5-amino-2-metil-bencenosulfonamida y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 660 [M+H]⁺.

Ejemplo 186

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 4-metoxibenzoico, 3-(Morfolin-4-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 629 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 187

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-il-acético, 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 619 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 188

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-carboxílico, 3-(Morfolin-4-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido {[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il}-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 605 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido furan-2-carboxílico, 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 190

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-isoxazol-5-il-acético, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 191

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido furan-2-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 192

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-isoxazol-5-il-acético, 3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 193

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-furan-2-carboxílico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 194

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-il-acético, 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo 195

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido tiofen-2-carboxílico, 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 196

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido furan-2-carboxílico, 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55 Ejemplo 197

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3-metil-isoxazol-5-il-acético, 3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60

Ejemplo 198

65 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido 3,3-dimetilbutírico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido $\{[(2\text{-cloropirimidin-4-il})\text{-metil-amino}]\text{-metil-H-benzoimidazol-2-il}\}\text{-carbámico}$ en piridina. m/z en la EM (IES) = 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 290 479 T3

Ejemplo 199

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido propiónico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 200

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido pentanoico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 201

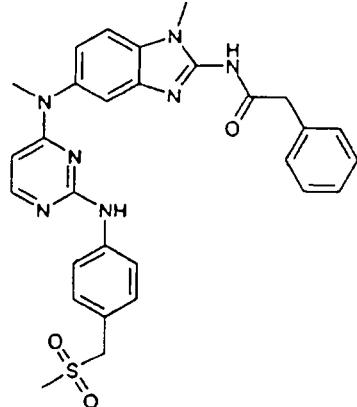
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 153 con ácido butírico, 3-[(metilsulfonil)metil]anilina y éster terc-butílico del ácido {[[(2-cloropirimidin-4-il)-metil-amino]-metil-H-benzoimidazol-2-il]-carbámico en piridina. m/z en la EM (IES) = 508 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 202

25 *N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilacetamida*

30



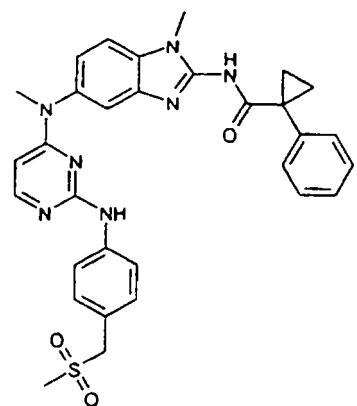
35

40

Ejemplo 203

45 *N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida*

50



55

60

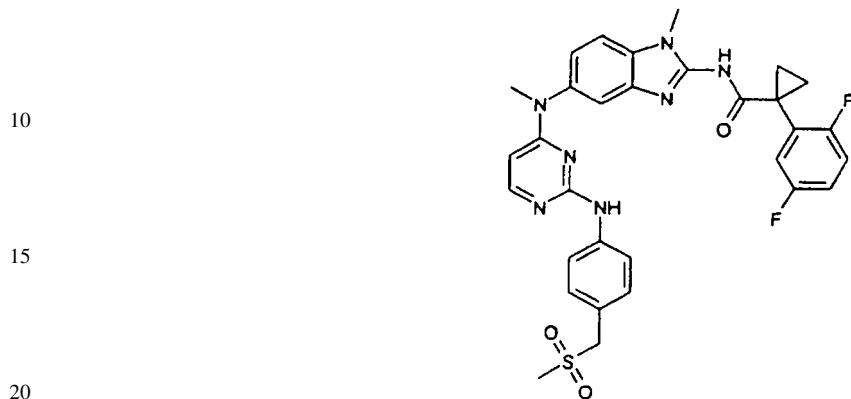
65

ES 2 290 479 T3

Ejemplo 204

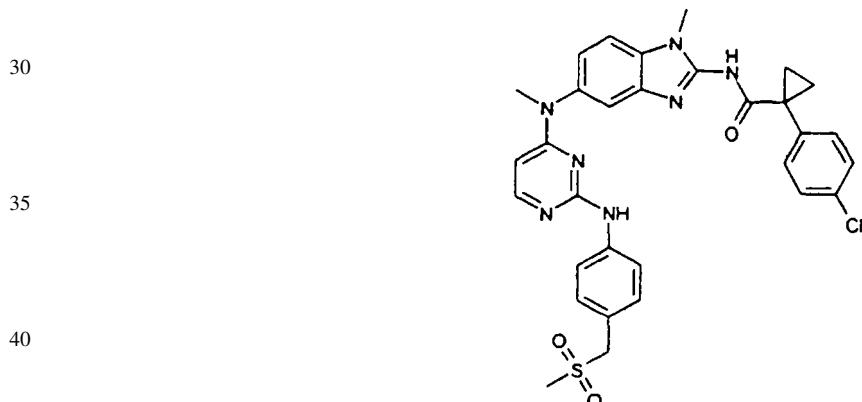
1-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

5



Ejemplo 205

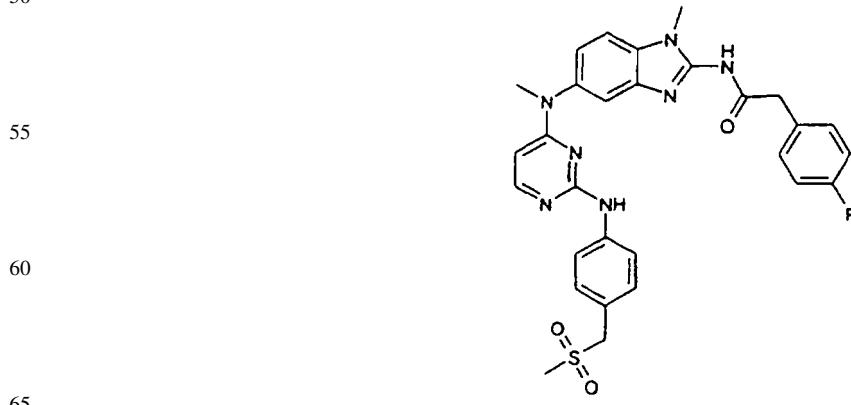
25 *1-(4-clorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida*



Ejemplo 206

2-(4-fluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

50



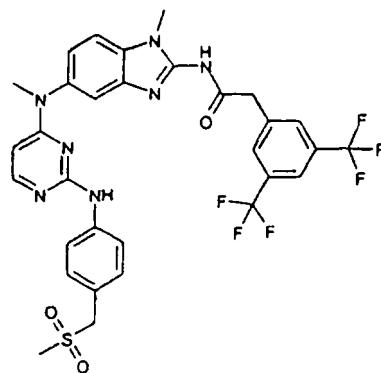
ES 2 290 479 T3

Ejemplo 207

2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5

10



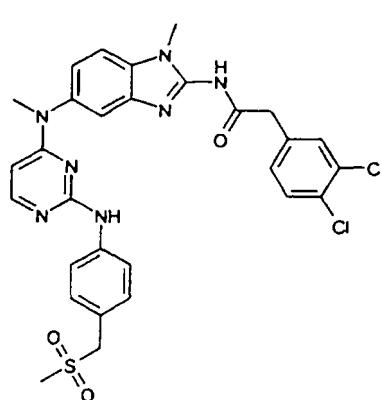
15

20

Ejemplo 208

25 2-(3,4-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

30



35

40

45

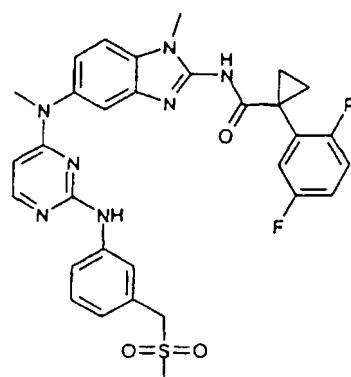
Ejemplo 209

50 1-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

55

60

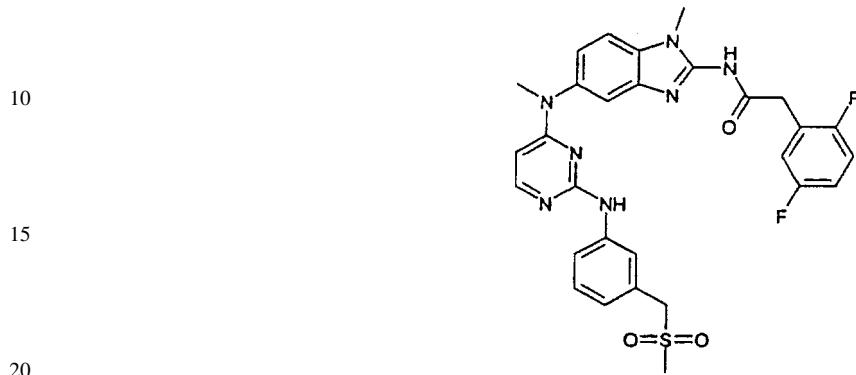
65



Ejemplo 210

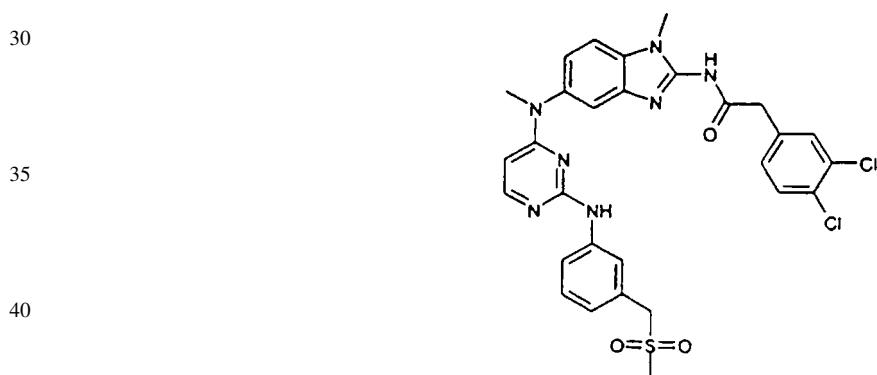
2-(2,5-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino)-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5



Ejemplo 211

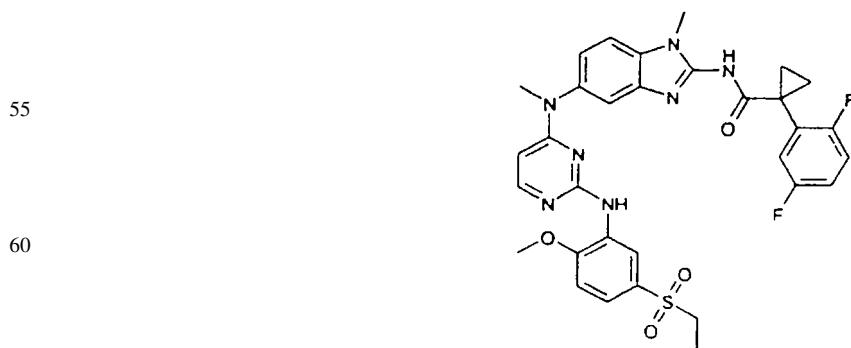
25 2-(3,4-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino)-1H-bencimidazol-2-il)acetamida



45 Ejemplo 212

1-(2,5-difluorofenil)-N-{5-[(2-{[5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

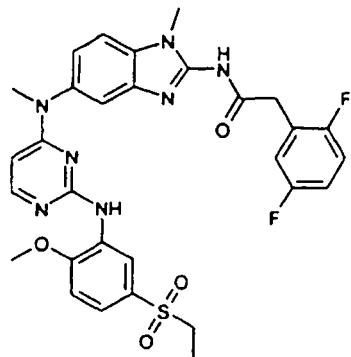
50



Ejemplo 213

2-(2,5-difluorofenil)-N-{5-[(2-{{5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil}amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}acetamida

5



10

15

20

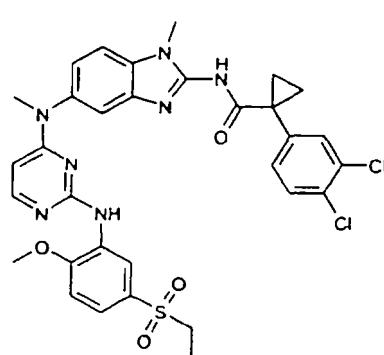
Ejemplo 214

1-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(2-{{5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil}amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

30

35

40



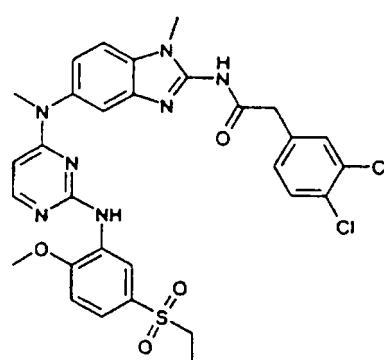
Ejemplo 215

2-(3,4-diclorofenil)-N-{5-[(2-{{5-(etilsulfonil)-2-(metiloxi)fenil}amino}-4-pirimidinil)(metil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}acetamida

50

55

60



65

Ejemplo 216

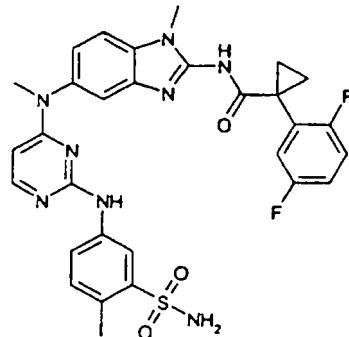
5 *N*-(5-[(2-[(3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(2,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxamida

5

10

15

20



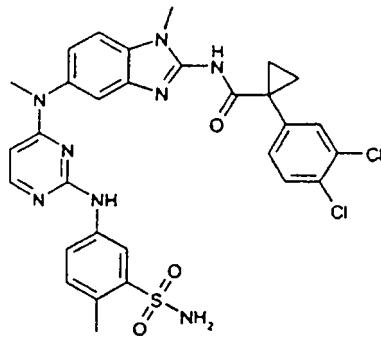
Ejemplo 217

25 *N*-(5-[(2-[(3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxamida

30

35

40



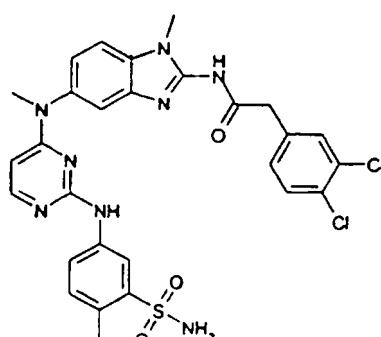
Ejemplo 218

45 *N*-(5-[(2-[(3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida

50

55

60



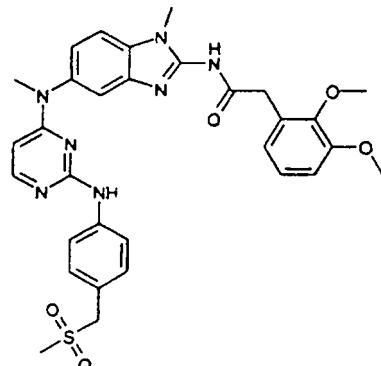
65

ES 2 290 479 T3

Ejemplo 219

2-[2,3-bis(metiloxi)fenil]-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil]amino)-1*H* bencimidazol-2-il)acetamida

5



10

15

20

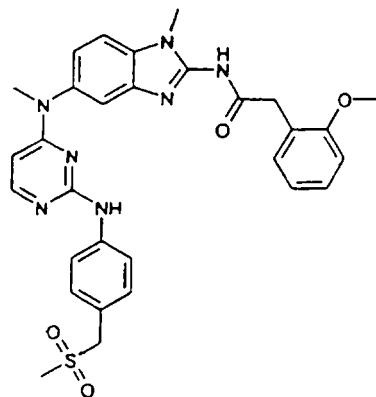
Ejemplo 220

N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil]amino)-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-[2-(metiloxi)fenil]acetamida

30

35

40



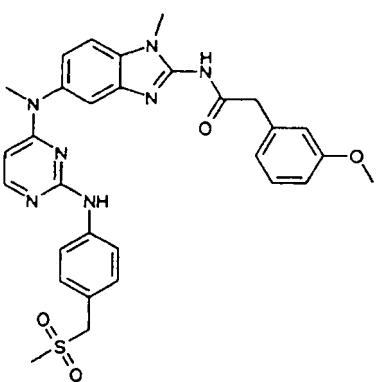
Ejemplo 221

N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)-amino]-4-pirimidinil]amino)-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-[3-(metiloxi)fenil]acetamida

50

55

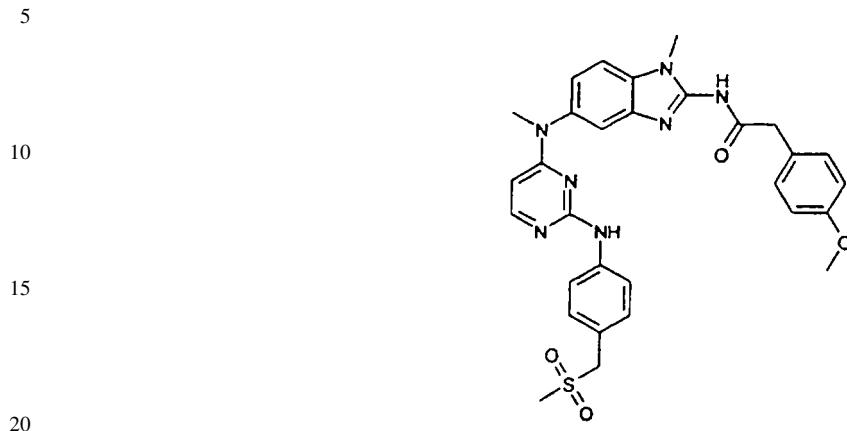
60



65

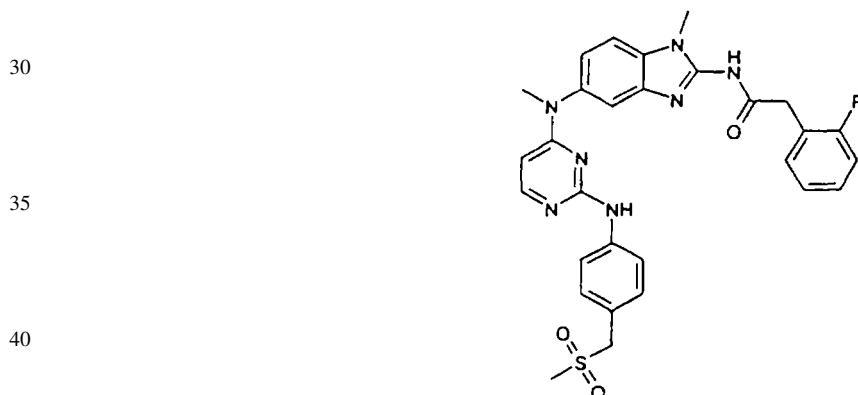
Ejemplo 222

5 *N*-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-[4-(metiloxi)fenil]acetamida



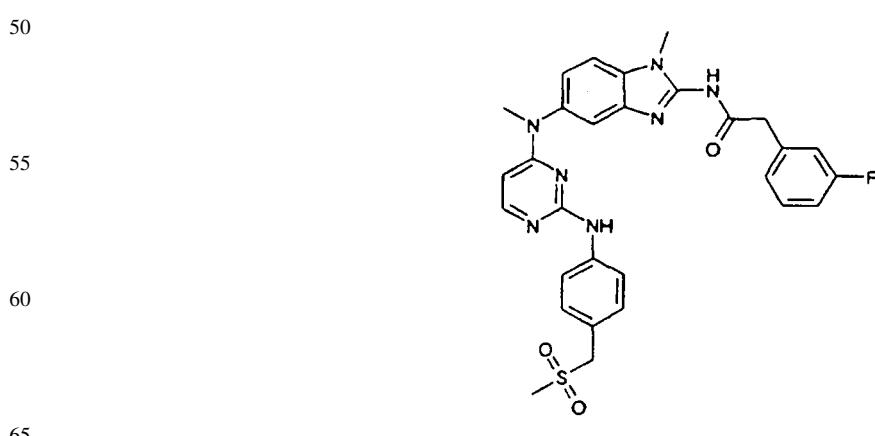
Ejemplo 223

25 2-(2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida



45 Ejemplo 224

2-(3-fluorofenil)-*N*-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida



Ejemplo 225

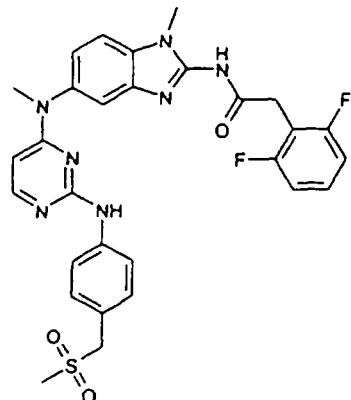
2-(2,6-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5

10

15

20



Ejemplo 226

2-(2,3-difluorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

30

35

40

45

Ejemplo 227

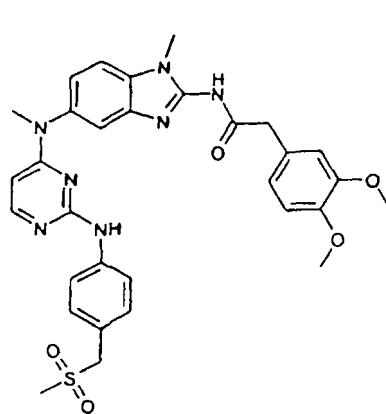
2-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]amino-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

50

55

60

65

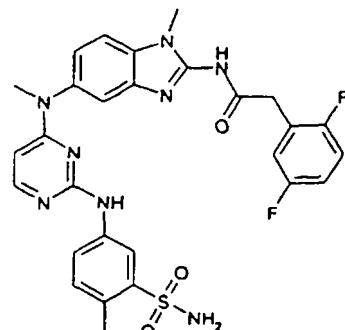


ES 2 290 479 T3

Ejemplo 228

5 *N*-(5-[(2-[(3-(aminosulfonil)-4-metilfenil]amino)-4-pirimidinil](metil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-(2,5-difluorofenil)acetamida

10

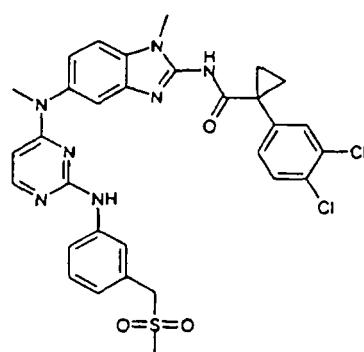


15

Ejemplo 229

25 *1*-(3,4-diclorofenil)-*N*-(1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

30



35

40

Ejemplo 230

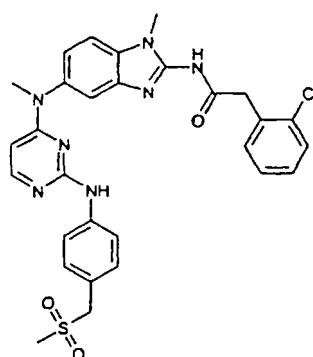
45 *2*-(2-clorofenil)-*N*-(1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida

50

55

60

65

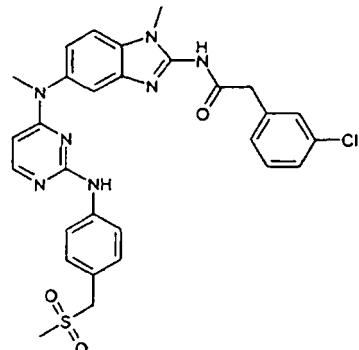


ES 2 290 479 T3

Ejemplo 231

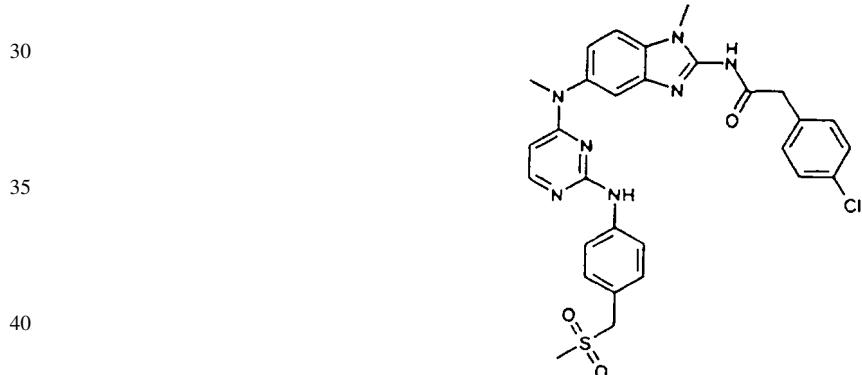
2-(3-clorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5



Ejemplo 232

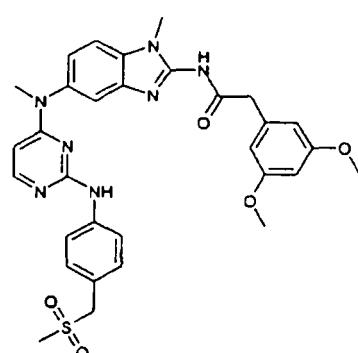
25 2-(4-clorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida



45 Ejemplo 233

2-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]-amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

50

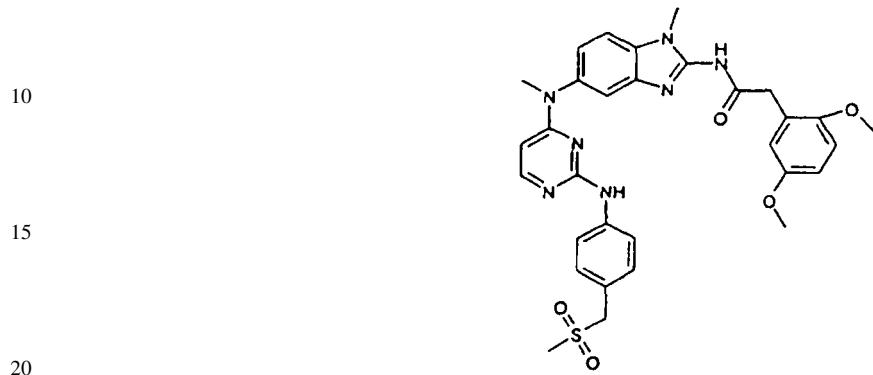


ES 2 290 479 T3

Ejemplo 234

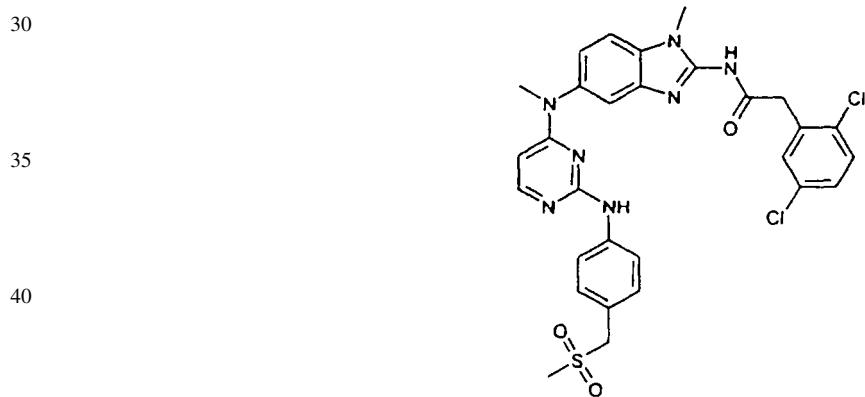
2-[2,5-bis(metiloxi)fenil]-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil]amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida

5



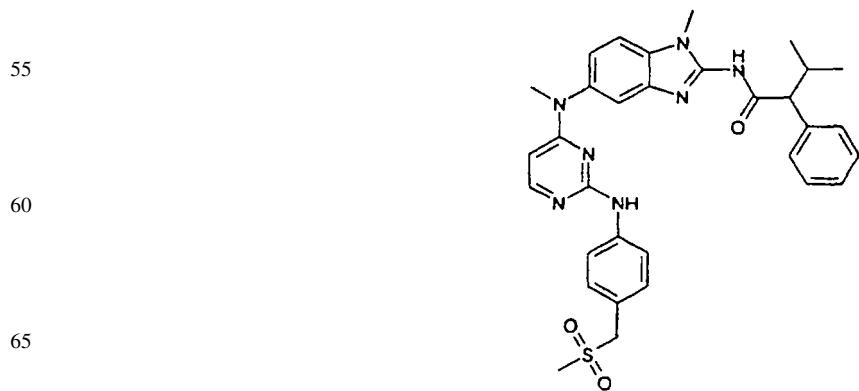
Ejemplo 235

25 2-(2,5-diclorofenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)acetamida



Ejemplo 236

50 3-metil-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenilbutanamida

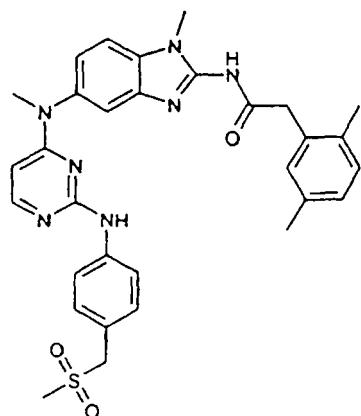


ES 2 290 479 T3

Ejemplo 237

2-(2,5-dimetilfenil)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)acetamida

5



10

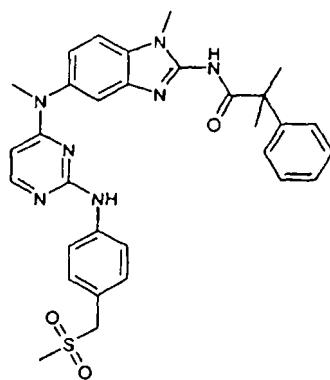
15

20

Ejemplo 238

2-metil-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-fenilpropanamida

25



30

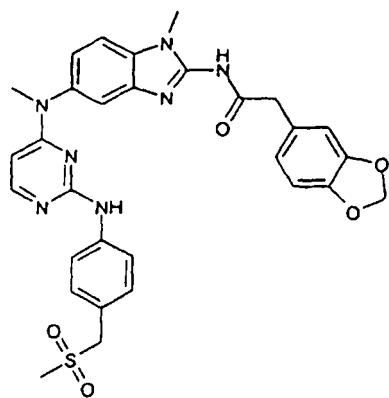
35

40

Ejemplo 239

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(1-metil-5-{metil[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]amino}-1*H* bencimidazol-2-il)acetamida

45



50

55

60

65

Datos biológicos*Ensayo de actividad de cinasa por polarización fluorescente de Tie2: (TIE2-FP)*5 *Activación de Tie2 recombinante*

GST-Tie2 recombinante se activó incubando la enzima en Tris-HCl 20 mM, a pH 7,5, MgCl₂ 12 mM, NaCl 100 mM, vanadato sódico 20 μM, DTT 1 mM y ATP 300 μM a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla activación 10 después se pasó a través una columna de desalación NAP-25 (Pharmacia Biotech n.º de cat. 17-0852-02) para eliminar el ATP libre. La enzima activada se almacenó en forma de alícuotas a -80°C en Tris-HCl 20 mM, a pH 7,5 y NaCl 100 mM.

Condiciones del ensayo

15 Las condiciones finales del ensayo fueron HEPES 50 mM, a pH 7,5, DMSO al 5% (para el cribado de compuestos), ATP 200 μM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 μM, vanadato sódico 50 mM, enzima activada 1 nM, y péptido 200 mM. Las CI₅₀ de los compuestos se midieron a una concentración de ATP inferior a la de saturación (200 mM) y concentraciones 20 variables de Tie2 activado y de sustrato peptídico (RFWKYEFWR-OH; PM 1873 Da, sal TFA). Se usaron anticuerpo Panvera contra fosfotirosina (n.º de cat P2840) y PTK Green Tracer (n.º de cat. P2842) para detectar el péptido fosforilado. La polarización se midió en una TECAN Polarion en ciclos de 138 segundos durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se determinaron las CI₅₀ a partir de la polarización porcentual usando procedimientos de cálculo normales. Los resultados se indican más adelante.

25 *Ensayo de la enzima VEGF-R2 (VEGF-E)*

El ensayo de enzima VEGF usó el procedimiento LANCE (Wallac) y GST-VEGFR2, construcciones recombinantes expresadas en baculovirus de los dominios intracelulares de TIE2 humano marcados mediante GST. El procedimiento midió la capacidad de las enzimas purificadas de catalizar la transferencia de γ-fosfato de ATP a restos 30 de tirosina en un péptido sintético biotinilado, (biotin-aminohexil-EEEEYFELVAKKKK-NH2). Esta fosforilación del péptido se detectó usando el siguiente procedimiento: se incubó GST-VEGFR2 durante 40-60 minutos a temperatura ambiente con ATP 75 μM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0,1 mM, 0,1 mg/ml de BSA y el compuesto de prueba (diluido de una solución madre 10 mM en DMSO hasta la concentración deseada) en tampón HEPES 100 mM. La reacción se terminó mediante la adición de EDTA (concentración final 50 mM). Después se añadieron APC ligado a estreptavidina 35 (Allophy-cocianin, Molecular Probe) y anticuerpo contra tirosina fosforilada marcado con europio (Wallac) a una concentración final de 15 nM y 1 nM, respectivamente. La señal de APC se midió usando un contador de marcadores múltiples ARVO (Wallac Berthold, Japón). La inhibición porcentual de la actividad se calculó relativa a los pocillos de control de blanco. La concentración del compuesto de prueba que inhibe el 50% de la actividad (CI₅₀) se interpoló 40 usando regresión no lineal (Levernberg-Marquardt) y la ecuación, $y = V_{max} (1-x/(K+x)) + Y_2$, donde "K" era igual a la CI₅₀. Los valores de CI₅₀ se convirtieron en valores de pCI₅₀, es decir, -log de CI₅₀ en concentración molar. Los resultados se presentan en la tabla 1 más adelante.

Ensayo de proliferación celular dirigida por VEGF: ensayo de incorporación de BrdU (VEGF-C)

45 Células endoteliales de cordón umbilical humanas (HUVEC, Clonetics, CC2519) se pasaron en placas de Petri de 100 mm recubiertas con colágeno de Tipo I en medio EGM-MV (Clonetics, CC3125) a 37°C en una incubadora con aire humidificado al 95 con CO₂ al 5%. (Las HUVEC de más de 6 pases *in vitro* se desecharon y no se sometieron al ensayo.) Las células se recogieron usando tripsina/EDTA, se contaron usando un hemocitómetro y se plaquearon a 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos recubierta con colágeno de Tipo I (Becton Dickinson, 354407) en medio M199 (Gibco BRL, 12340-030) que contenía FBS al 5% (Hyclone, A 1115-L) y gentamicina (a 50 μg/ml, Gibco BRL). Después de incubar hasta la mañana siguiente a 37°C, los medios se sustituyeron por 100 μl de medio M199 sin suero que contenía compuestos a diversas concentraciones con DMSO al 0,6% y gentamicina. Los compuestos se diluyeron en medio M199 sin suero a partir de soluciones madre 10 mM preparadas en DMSO al 100%. Después de una incubación durante 30 minutos a 37°C, las células se alimentaron con 100 μl de medio M199 sin suero que contenía 55 gentamicina, albúmina de suero bovino de calidad de cultivo al 0,2% (BSA, Sigma A1993) y 20 ng/ml de VEGF (R&D systems, 293-VE) o 0,6 ng/ml de Basic FGF (R&D systems, 233-FB), y se cultivaron a 37°C durante otras 24 horas. Las células se pulsaron con bromodesoxiuridina (BrdU a 10 μM en M199 sin suero) a 37°C durante otras 24 horas. La incorporación de BrdU en las HUVEC en proliferación se analizó usando un ELISA BrdU Cell Proliferation (Roche Molecular Biochemicals, 1647229) de acuerdo con los protocolos del fabricante. La densidad óptica a 450 nm se 60 midió con un contador de marcadores múltiples (ARVO SX, Wallac). La inhibición porcentual de la multiplicación celular se calculó relativa a los pocillos de control de blanco. La concentración del compuesto de prueba que inhibe el 50% de la multiplicación celular (CI₅₀) se interpoló usando regresión no lineal (Levernberg-Marquardt) y la ecuación, $y = V_{max} (1-x/(K+x)) + Y_2$, donde "K" era igual a la CI₅₀. Los valores de CI₅₀ se convirtieron en valores de pCI₅₀, es decir, -log de CI₅₀ en concentración molar. Los resultados se presentan en la tabla 1 a continuación.

65

ES 2 290 479 T3

TABLA I

Ejemplo	TIE2-FP	VEGF-E	VEGF-
1		+++	+++
2		+++	+++
3		+++	+++
4		+++	+++
5		+++	+++
6		+++	+++
11		+++	
90		+++	
92	+	++	
95	++	+++	
110	+++	+++	

Ejemplo	TIE2-FP	VEGF-E	VEGF-
167	+	+++	
169	+	+++	
173	+	+++	
177	+	+++	
202		+++	
203	+++	+++	
204	+	++	
206	+	+++	
219		+++	
226	+	+++	
229	+	++	
230	+	+++	
239		++	

+ = pCl₅₀ de 5,0 - 6,0; ++ = pCl₅₀ de 6,0 - 7,0; +++ = pCl₅₀ de > 7,0;

112	+++	+++	
117	+	+++	
118	+	+++	
124	+	+++	
125	+++	+++	
135	+	+++	
136	+	+++	
142		+++	
153	+	+++	
156		+	
157		+++	
161	+	++	
162	+	+++	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

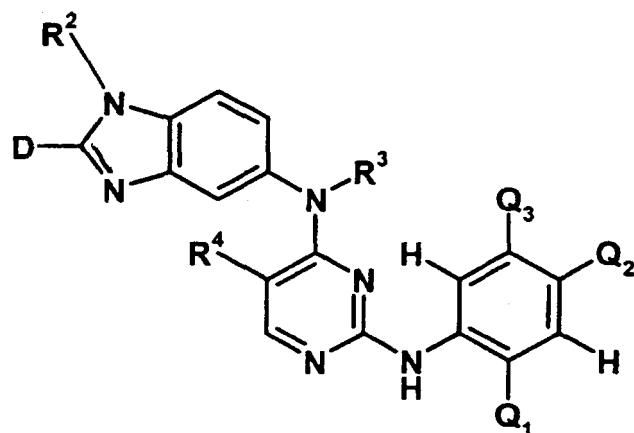
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):

5



(I)

25

o una sal o solvato del mismo:

en el que:

30

D es -NRR¹, -OR, -SR, -S(O)R, o -S(O)₂R;R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR¹R¹, -C(O)OR¹, acilo, aroilo, o heteroaroilo;

35

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, o arilo;R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

40

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, aralquilo, cianoalquilo, -(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH, -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, o cicloalquilo C₃-C₇;

p es 1, 2 ó 3;

45

t es 0 ó 1;

R⁴ es hidrógeno, halo, o ciano;Q₁ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂;

50

Q₂ es A¹ o A²;Q₃ es A¹ cuando Q₂ es A² y Q₃ es A² cuando Q₂ es A¹;

55

en el que

A¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -OR⁵, yA² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que

60

Z es CH₂ y m es 0, 1, 2 ó 3, oZ es NR⁵ y m es 0 ó 1, o

65

Z es oxígeno y m es 0 ó 1, o

Z es CH₂NR⁶ y m es 0 ó 1;

50 Z¹ es S(O)₂, S(O), o C(O); y

55 Z² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, heterociclico, -NR⁸R⁹, arilo, arilamino, aralquilo, aralcoxi, o heteroarilo;

60 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclico, -S(O)₂R⁷, o -C(O)R⁷;

65 R⁷ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₇;

70 R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, aralcoxi, cicloalquilo C₃-C₇ y cicloalcoxi C₃-C₇; y

75 R₉ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, acilo, carbamofilo, o heterociclico.

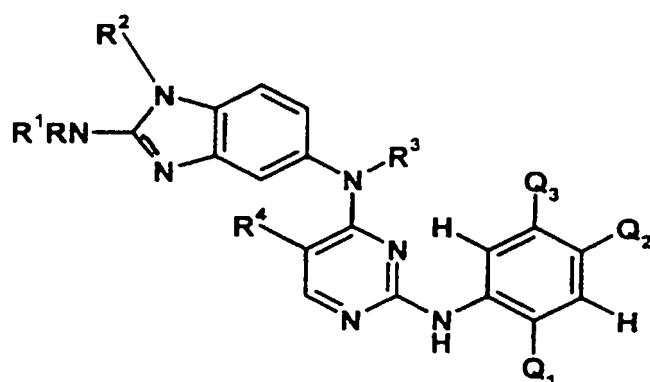
80 2. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 de la Fórmula (II):

85

90

95

100



(II)

105

o una sal o solvato del mismo:

110 en el que:

115 R es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)NR¹R¹, -C(O)OR¹, acilo, aroilo, o heteroaroilo;

120 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, aralquilo, o arilo;

125

R² es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

130 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, aralquilo, cianoalquilo, -(CH₂)_pC=CH(CH₂)_tH, -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, o cicloalquilo C₃-C₇;

135

p es 1, 2 ó 3;

140 t es 0 ó 1;

145 R⁴ es hidrógeno, halo, o ciano;

150

Q₁ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, o haloalcoxi C₁-C₂;

155

Q₂ es A¹ o A²;

160

Q₃ es A¹ cuando Q₂ es A² y Q₃ es A² cuando Q₂ es A¹;

165 en el que

A¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, -OR⁵, y

170

A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que

Z es CH₂ y m es 0, 1, 2 ó 3, o

Z es NR⁵ y m es 0 ó 1, o

5 Z es oxígeno y m es 0 ó 1, o Z es CH₂NR⁶ y m es 0 ó 1;

Z¹ es S(O)₂, S(O), o C(O); y

10 Z² es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, heterociclico, -NR⁸R⁹, arilo, arilamino, aralquilo, aralcoxi, o heteroarilo;

15 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclico, -S(O)₂R⁷, o -C(O)R⁷;

15 R⁷ es alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₇;

15 R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, aralcoxi, cicloalquilo C₃-C₇, o cicloalcoxi C₃-C₇;

y

20 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo, acilo, carbamoílo, o heterociclico.

20 3. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 2, en el que R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno.

25 4. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 3, en el que R es metilo, isopropilo, bencilo, o fenilo y R¹ es hidrógeno.

5. Un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-4, en el que R² es alquilo C₁-C₈.

6. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 5, en el que R² es metilo.

30 7. Un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-6, en el que R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cianoalquilo, o -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH.

35 8. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 7, en el que R³ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo, o -(CH₂)_pC≡C(CH₂)_tH, en el que p es 1 y t es 0.

9. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el que R³ es metilo.

10. Un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-9, en el que R⁴ es hidrógeno o halo.

40 11. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 10, en el que R⁴ es hidrógeno.

45 12. Un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-11, en el que Q₁ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

13. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 12, en el que Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi.

14. Un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-13, en el que Q₂ es A¹ y Q₃ es A².

50 15. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 13, en el que Q₂ es A² y Q₃ es A¹.

55 16. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 15, en el que Q₂ es A² y Q₃ es A¹, en el que A¹ es hidrógeno, halo, o haloalquilo C₁-C₃ y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es alquilo C₁-C₄ o NR⁸R⁹ y en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi y R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi.

60 17. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 16, en el que Q₂ es A² y Q₃ es A¹, en el que A¹ es hidrógeno o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es alquilo C₁-C₄ o NR⁸R⁹, y en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi y R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi.

65 18. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el que Q₂ es A¹ y Q₃ es A², en el que A¹ es hidrógeno, halo, o alquilo C₁-C₃ y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es alquilo C₁-C₄ o NR⁸R⁹, y en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi y R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi.

65 19. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 18, en el que Q₂ es A¹ y Q₃ es A², en el que A¹ es hidrógeno, metilo, o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), en el que Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es NR⁸R⁹, en el que R⁸ es metoxi y R⁹ es hidrógeno.

ES 2 290 479 T3

20. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que, D es $-NRR^1$, donde R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₈; R³ es metilo; R⁴ es hidrógeno; Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi; Q₂ es A² y Q₃ es A¹, donde A¹ es hidrógeno o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), donde Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es metilo o -NH₂.
- 5 21. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el que D es $-NRR^1$, donde R es alquilo C₁-C₈, arilo, o aralquilo y R¹ es hidrógeno; R² es alquilo C₁-C₈; R³ es metilo; R⁴ es hidrógeno; Q₁ es hidrógeno, cloro, metilo, o metoxi; Q₂ es A¹ y Q₃ es A², donde A¹ es hidrógeno, metilo, o cloro y A² es el grupo definido por -(Z)_m-(Z¹)-(Z²), donde Z es CH₂ y m es 0 ó 1; Z¹ es S(O)₂; y Z² es NR⁸R⁹, donde R⁸ es metoxi y R⁹ es hidrógeno.
- 10 22. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona del grupo formado por:
- 15 N⁵,1-dimetil-N²-(1-metiletil)-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 20 1-(4-[(4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino)fenil)metano-sulfonamida clorhidrato
- 25 N²,N⁵,1-trimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 30 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-N²-fenilmetil-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 35 2-metil-5-[(4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino)-N-(metiloxi)bencenosulfonamida
- 40 3-[(4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino)benceno-sulfonamida clorhidrato
- 45 2-metil-5-[(4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino)benceno-sulfonamida clorhidrato
- 50 N-metil-2-(4-[(4-(metil{1-metil-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino)fenil)etanosulfonamida clorhidrato
- 55 3-[(4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino)-2-pirimidinil]amino)benceno-sulfonamida clorhidrato
- 60 5-[(4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino)-2-pirimidinil]amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 65 N²-[(4-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 70 1-[4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 75 2-[4-[(2-[(4-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]-N-metiletanatosulfonamida clorhidrato
- 80 3-[(4-(metil[1-metil-2-[(4-(metiloxi)fenil)metil]amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino)-2-pirimidinil]amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 85 2-metil-5-[(4-(metil[1-metil-2-[(4-(metiloxi)fenil)metil]amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino)-2-pirimidinil]amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 90 N⁵,1-dimetil-N²-[(4-(metiloxi)fenil)metil]-N⁵-[2-(4-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 95 1-[(4-(metil[1-metil-2-[(4-(metiloxi)fenil)metil]amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino)-2-pirimidinil]amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato

- N-metil-2-{4-[(4-{metil[1-metil-2-({[4-(metiloxi)fenil]metil}amino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil}etanosulfonamida clorhidrato
- 5 5-({4-[(2-[(3-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 10 3-({4-[(2-[(3-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 15 10 N²-[(3-fluorofenil)metil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 20 15 1-[4-({4-[(2-[(3-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 25 20 3-({4-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 30 25 5-({4-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]-N-metiletanosulfonamida clorhidrato
- 35 30 1-[4-({4-[(2-[(4-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 40 35 5-({4-[(1-ethyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metil-bencenosulfonamida clorhidrato
- 45 40 1-ethyl-NS-metil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-(fenilmetil)-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 50 45 1-[4-({4-[(1-ethyl-2-[(fenilmetil)amino]-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 55 50 3-({4-[(2-[(2-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 60 55 5-({4-[(2-[(2-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 65 60 1-[4-({4-[(2-[(2-fluorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 70 65 3-({4-[(2-[(3-clorofenil)metil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato

- 5-({4-[(2-{{(3-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 5 1-[4-({4-[(2-{{(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida clorhidrato
- 10 3-({4-[(2-{{(4-clorofenil)metil]amino}-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)(metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato clorhidrato
- 15 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metiloxi)fenil]metil\}\text{-}N^5\text{-}[2\text{-}\{4\text{-}[2\text{-}(metilsulfonil)etil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 20 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metiloxi)fenil]metil\}\text{-}N^5\text{-}[2\text{-}\{3\text{-}[2\text{-}(metilsulfonil)etil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 25 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metiloxi)fenil]metil\}\text{-}N^5\text{-}[2\text{-}\{3\text{-}[(metilsulfonil)metil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 30 $N^5,1\text{-dimetil-}N^5\text{-}[2\text{-}\{3\text{-}[(metilsulfonil)metil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}N^2\text{-}(1\text{-feniletil)\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 35 $N^5,1\text{-dimetil-}N^5\text{-}[2\text{-}\{3\text{-}[(metilsulfonil)etil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}N^2\text{-}(1\text{-feniletil)\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 40 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metilfenil)metil]amino\text{-}1\text{H-bencimidazol-5-il}\}\text{amino}\text{-}2\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 45 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metilfenil)metil]amino\text{-}2\text{-}\{3\text{-}[(metilsulfonil)metil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 50 $N^5,1\text{-dimetil-}N^2\text{-}\{[4\text{-}(metilfenil)metil]amino\text{-}2\text{-}\{3\text{-}[(metilsulfonil)etil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil}\text{-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato}$
- 55 $\{5\text{-}[(2\text{-}\{[3\text{-}[(aminosulfonil) fenil]\ amino}\text{ - }4\text{- pirimidinil)(metil) amino}\text{ - }1\text{- metil}\text{ - }1\text{H}\text{ - bencimidazol - }2\text{- il}\}\text{fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato}$
- 60 $3\text{-}[(4\text{-}\{ metil[1\text{-}metil-2\text{-}(fenilamino)\text{-}1\text{H-bencimidazol-5-il}\}\text{amino}\text{-}2\text{-pirimidinil)amino}\text{]bencenosulfonamida trifluoroacetato}$
- 65 $\{5\text{-}[(2\text{-}\{[3\text{-}[(aminosulfonil)-4\text{-}metilfenil]\amino}\text{-}4\text{-pirimidinil)(metil)amino}\text{-}1\text{-metil-}1\text{H-bencimidazol-2-il}\}\text{fenilcarbamato de 1,1-dimetiletilo clorhidrato}$
- $N^5,1\text{-dimetil-}N^5\text{-}(2\text{-}\{[4\text{-}metil-3\text{-}(metilsulfonil)fenil]\amino\text{-}4\text{-pirimidinil)\text{-}N^2\text{-fenil-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato}$
- $N^5,1\text{-dimetil-}N^5\text{-}[2\text{-}\{4\text{-}[(metilsulfonil)metil]fenil\}\text{amino}\text{-}4\text{-pirimidinil)\text{-}N^2\text{-fenil-}1\text{H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato}$
- $1\text{-}\{4\text{-}[(4\text{-}\{ metil[1\text{-}metil-2\text{-}(fenilamino)\text{-}1\text{H-bencimidazol-5-il}\}\amino}\text{ - }2\text{- pirimidinil)amino}\text{]fenil}\}\text{metanosulfonamida trifluoroacetato}$

- 4-[(4-{metil[1-metil-2-(fenilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil)amino]fenil metanosulfonato trifluoroacetato
- 5 3-({4-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida trifluoroacetato
- 10 5-({4-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida trifluoroacetato
- 15 1-[4-({4-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 20 4-({4-[(2-[(4-fluorofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil metanosulfonato trifluoroacetato
- 25 3-({4-[(2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 30 3-({4-[(2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida trifluoroacetato
- 35 5-({4-[(2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil]amino)-1-metil-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilbencenosulfonamida clorhidrato
- 40 N²-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 45 (1-metil-5-{metil[2-({4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 50 1-[4-({4-[metil(1-metil-2-{[4-(metiloxi)fenil]amino}-1H-bencimidazol-5-il)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]metanosulfonamida trifluoroacetato
- 55 (1-metil-5-{metil[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]amino}-1H-bencimidazol-2-il)[4-(metiloxi)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
- 60 N⁵,1-dimetil-N²-[4-(metiloxi)fenil]-N⁵-[2-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina trifluoroacetato
- 65 3-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino}-1H-bencimidazol-5-il]amino)-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida clorhidrato
- 70 2-cloro-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil}amino}bencenosulfonamida

- 2 - metil - 5-{{4-(metil{1 - metil - 2-[(1 - metiletil) amino] - 1H - bencimidazol - 5 - il}amino) - 2 - pirimidinil] amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 5 N-metil-2-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)etanosulfonamida clorhidrato
- 10 4-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato
- 15 3-{{4-(metil{1-metil-2-[(1-metiletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil metanosulfonato clorhidrato
- 20 2-metil-5-{{4-(metil{1-metil-2-[(2-feniletil)amino] - 1H - bencimidazol - 5 - il}amino) - 2 - pirimidinil] amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 25 1-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(2-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)metanosulfonamida clorhidrato
- 30 N-metil-2-(4-{{4-(metil{1-metil-2-[(2-feniletil)amino]-1H-bencimidazol-5-il}amino)-2-pirimidinil]amino}fenil)etanosulfonamida clorhidrato
- 35 N²-(1,1-dimetiletil)-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-{{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 40 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-{{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 45 N²-ciclohexil-N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-{{4-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina clorhidrato
- 50 2-Metil-5-[(4-{{metil[1-metil-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}bencenosulfonamida clorhidrato
- 55 1-{{4-[(4-{{metil[1-metil-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}fenil}metanosulfonamida clorhidrato
- 60 N²,N⁵,1-trimetil-N⁵-[2-{{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina
- 65 1-{{4-[(4-{{1-etyl-2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]amino}-2-pirimidinil]amino}fenil}metanosulfonamida clorhidrato
- 66 N⁵,1-dimetil-N⁵-[2-{{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-4-pirimidinil]-N²-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-2,5-diamina o una sal o solvato del mismo.
- 67 23. Un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato para usar en terapia.

24. Una composición farmacéutica, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además al menos un agente antineoplásico adicional.
- 10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además un agente adicional que inhibe la angiogénesis.
- 15 27. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24, que comprende además al menos una terapia adicional contra el cáncer.
- 22 28. Una combinación que comprende: (i) un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato y (ii) un agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento.
29. Una combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- 20 30. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- 25 31. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor erbB2.
32. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función de un receptor de VEGF.
33. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor TIE-2.
34. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor del factor de crecimiento epidérmico y erbB2.
- 35 35. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función de al menos dos de receptor de factor de crecimiento epidérmico, erbB2, y erbB4.
36. La combinación de la reivindicación 28, en la que el agente para inhibir la función de receptores de factores de crecimiento inhibe la función del receptor VEGF y del receptor TIE-2.
- 40 37. Uso de un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por al menos uno de actividad inapropiada de TIE-2 y de VEGFR-2.
38. El uso de la reivindicación 37, en el que el trastorno es cáncer.
39. Uso de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero.
- 50 40. Uso de un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno que se **caracteriza** por la angiogénesis inapropiada.
41. El uso de la reivindicación 40, en el que la angiogénesis inapropiada se produce por al menos uno de actividad inapropiada de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 o TIE-2.
42. El uso de la reivindicación 41, en el que la angiogénesis inapropiada se produce por la actividad inapropiada de VEGFR2 y de TIE-2.
- 60 43. El uso de la reivindicación 40, en el que el medicamento comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de VEGFR2.
44. El uso de la reivindicación 40, en el que el trastorno es cáncer.