

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 402**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 207/36	(2006.01)	C07C 311/08	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)	C07C 311/09	(2006.01)
C07D 233/84	(2006.01)	C07C 311/10	(2006.01)
C07D 261/10	(2006.01)		
C07D 277/36	(2006.01)		
C07D 277/54	(2006.01)		
C07D 307/64	(2006.01)		
C07D 333/34	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06788078 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1912636**

54 Título: **Inhibidores de N-(arilamino)sulfonamida de MEK**

30 Prioridad:

21.07.2005 US 701814 P
08.08.2005 US 706719 P
28.10.2005 US 731633 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2014

73 Titular/es:

ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
4939 Directors Place
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

MADERNA, ANDREAS;
VERNIER, JEAN-MICHEL;
BARAWKAR, DINESH A.;
CHAMAKURA, VARAPRASAD;
ABDELLAOUI, HASSAN EL y
HONG, ZHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 481 402 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

Inhibidores de N-(arilamino)sulfonamida de MEK.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° de Serie 60/701.814, presentada el 21 de julio de 2.005; a la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° de Serie 60/706.719, presentada el 8 de agosto de 2.005 y a la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° de Serie 60/731.633, presentada el 28 de octubre de 2.005.

Campo de la invención

- 10 Esta invención se refiere a N-(2-arilamino)arilsulfonamidas, que son inhibidores de MEK. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

Antecedentes de la invención

- 15 Los oncogenes - genes que contribuyen a la producción de tumores malignos -- son en general formas mutadas de ciertos genes celulares normales ("proto-oncogenes"). Los oncogenes con frecuencia codifican versiones anormales de componentes de las rutas de señales, tales como receptores tirosina cinasas, serina-treonina cinasas o moléculas de señalización aguas abajo. Las moléculas de señalización aguas abajo centrales son las proteínas Ras, que se anclan en las superficies internas de membranas citoplasmáticas y que hidrolizan guanosina trifosfato ligada (GTP) a guanosina difosfato (GDP). Cuando se activan mediante un factor de crecimiento, los receptores de factor de crecimiento inician una cadena de reacciones que conduce a la activación de actividad de intercambio de nucleótidos guanina en Ras. Ras alterna entre un estado activo "on" con una GTP ligada (a partir de ahora "Ras.GTP") y un estado inactivo "off" con una GDP ligada. El estado activo "on", Ras.GTP, se une a y activa proteínas que controlan el crecimiento y la diferenciación de las células.

- 25 Por ejemplo, en la "cascada de cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP cinasa)," Ras.GTP conduce a la activación de una cascada de serina/treonina cinasas. Uno de varios grupos de cinasas que se sabe que requieren una Ras.GTP para su propia activación es la familia Raf. Las proteínas Raf activan "MEK1" y "MEK2," abreviaturas para cinasas que activan ERK activadas por mitógenos (donde ERK es proteína cinasa regulada por señales extracelulares (por sus siglas en inglés), otra denominación para MAPK). MEK1 y MEK2 son serina/treonina y tirosina proteína cinasas de doble función y también se conocen como MAP cinasa cinasas. Así, Ras.GTP activa Raf, que activa MEK1 y MEK2, que activan MAP cinasa (MAPK). La activación de MAP cinasa por mitógenos parece ser esencial para la proliferación y la activación constitutiva de esta cinasa es suficiente para inducir la transformación celular. El bloqueo de señalización de Ras aguas abajo, como por el uso de una proteína Raf-1 negativa dominante, puede inhibir completamente la mitogénesis, inducida a partir de los receptores de la superficie celular o a partir de mutantes de Ras oncogénicos.

- 35 La interacción de Raf y Ras es una etapa reguladora clave en el control de la proliferación celular. Hasta la fecha, no se han identificado sustratos de MEK distintos de MAPK; sin embargo, los informes recientes indican que MEK también se puede activar por otras proteínas señales aguas arriba tales como MEK cinasa o MEKK1 y PKC. Las MAPK activadas se translocan y se acumulan en el núcleo, donde se pueden fosforilar y activar los factores de transcripción tales como Elk-1 y Sap1a, que conduce a la expresión potenciada de los genes tales como para c-fos.

- 40 Una vez activadas, Raf y otras cinasas fosforilan MEK en dos restos serina vecinos, S²¹⁸ y S²²² en el caso de MEK-1. Estas fosforilaciones se requieren para la activación de MEK como una cinasa. A su vez, MEK fosforila MAP cinasa en dos restos separados por un solo aminoácido: una tirosina, Y¹⁸⁵ y una treonina, T¹⁸³. MEK parece asociarse fuertemente a MAP cinasa previamente a fosforilarla, que sugiere que la fosforilación de la MAP cinasa por MEK puede requerir una interacción fuerte previa entre las dos proteínas. Dos factores -- especificidad inusual de MEK y su requerimiento para una interacción fuerte con MAP cinasa previamente a fosforilación -- sugieren que el mecanismo de acción de MEK puede diferir lo suficiente de los mecanismos de otras proteína cinasas en cuanto a permitir inhibidores selectivos de MEK. Posiblemente, dichos inhibidores operarían por mecanismos alostéricos en vez de por el mecanismo más usual que implica el bloqueo de un sitio de unión de ATP.

- 45 Así, se validan MEK1 y MEK2 y se aceptan dianas para tratamientos anti-proliferativos, incluso cuando la mutación oncogénica no afecte a la estructura o expresión de MEK. Véanse, por ej., las Publicaciones de Patente de EE.UU. 2003/0149015 por Barrett et al. y 2004/0029898 por Boyle et al.

Se han indicado varios ejemplos de inhibidores 1-sustituido-2(p- fenilamino sustituido)-arílicos de MEK. Las Patentes de EE.UU. N° 6.440.966 y 6.750.217 y la correspondiente publicación de Patente Internacional WO 00/42003 describían ésteres de ácidos carboxílicos e hidroxámicos y derivados de amida N-sustituida de ésteres de ácido sulfonamido-sustituido-2(4-yodofenilamino)-benzoico y benzamidas N-sustituidas actuando como inhibidores de

MEK. La sulfonamida también puede ser N-sustituida.

5 La Patente de EE.UU. 6.545.030 y la correspondiente publicación de Patente Internacional WO 00/42029 describen inhibidores de MEK que son 1-heterocicli-2(4-yodofenilamino)-benceno, donde el heterociclo es un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros tal como pirazol, triazol, oxazol, isoxazol e isoxazolinona. La Publicación de Patente de EE.UU. más reciente 2005/004186 describe compuestos relacionados en que el sustituyente 4-yodo de la patente '030 es reemplazado por un género muy amplio de restos incluyendo: alquilo, alcoxi, aciloxi, alquenoilo, carbamoilo, carbamoilalquilo, carboxilo, carboxilalquilo, N-acilsulfonamido y otros.

10 La Patente de EE.UU. 6.469.004 y la correspondiente publicación de Patente Internacional WO 00/42022 describen ésteres de ácidos carboxílicos e hidroxámicos de un grupo de compuestos de fenileno heterociclo-condensados, es decir, benzimidazoles, benzooxazoles, benzotiazoles, benzotiadiazoles, quinazolininas, etc.. Los heterociclos son ésteres de ácido 7-F-6-(4-yodo-fenilamino)-5-carboxílico, amidas de ácido carboxílico o ésteres de ácido hidroxámico. La publicación más reciente de Patente de EE.UU. 2005/0026970 describía compuestos similares en que el sustituyente 4-yodo fue reemplazado por un género muy amplio de estructuras. Se describen compuestos relacionados en las publicaciones de patente internacional WO 03/077855, WO 03/77914 y la patente de EE.UU. 15 2005/0554701. Más ejemplos de ésteres de ácido 2-(4-yodofenilamino)-fenilhidroxámico que se indica que son útiles como inhibidores de MEK se pueden encontrar en la patente internacional WO 2005/028426.

20 La Publicación de Patente Internacional WO 02/06213 y la correspondiente Solicitud de Patente de EE.UU. Nº de Serie 10/333.399 (Patente de EE.UU. 2004/0054172) describen ésteres de ácido hidroxil-sustituido de 1-ácido oxámico-2(4-halofenilamino)-3,4-difluorobenceno. La Patente de EE.UU. Nº 6.891.066 y la correspondiente publicación de Patente Internacional WO 03/62191 describen compuestos similares donde el sustituyente 4-halo es reemplazado por un género muy amplio de estructuras. Entre los sustituyentes en la posición 4 estaban metilo, etilo, etinilo y 2-hidroxietilo. Se describen compuestos relacionados específicos en la Patente de EE.UU. Nº 6.770.778.

25 La Publicación de Patente Internacional WO 04/083167, publicada el 30 de septiembre de 2.004, (en Japonés) describe más de doscientos - pero proporciona datos de RMN para sólo 400 1-(sulfonilurea-N-sustituida)-2(2,4-dihalofenilamino)-3,4-difluorobencenos y afirma que son útiles como inhibidores de MEK. Los datos que indican inhibición de MEK se presentaron para un subgrupo de doce. Además de una amina secundaria o terciaria, estos doce compuestos contenían todos uno de los siguientes grupos: una sulfonilurea N, N-disustituida, N-piperazinsulfonamida, N-piperidinsulfonamida o N-pirrolidinsulfonamida.

30 La cascada MEK también se ha implicado en enfermedades y trastornos inflamatorios. La Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2006/0030610 para Koch et al., la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2006/0140872 para Furue et al. Esto incluye trastornos de inflamación tanto agudos como crónicos. Ejemplos de dichos trastornos son dermatitis de contacto alérgica, artritis reumatoide, artrosis, enfermedades del intestino inflamado, trastorno pulmonar obstructivo crónico, soriasis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relativos a complicaciones diabéticas y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tales como síndrome coronario agudo. Entre las enfermedades del intestino inflamado están la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

35 Un artículo en Leucemia. 2.002, 16 (4), 486-507 se refiere a la cascada de transducción de señales Raf/MEK/ERK como una diana para intervención quimioterapéutica en leucemia.

La patente de EE.UU. 2003/0092748 se refiere a derivados de bencenosulfonamida y su uso como inhibidores de MEK.

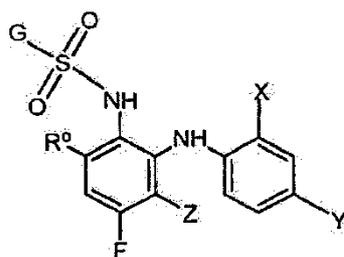
40 Un artículo en Journal of Biological Chemistry, 1.995, 270 (25), 14.843-14.846 estudia cómo se regulan las MAP cinasas.

La patente internacional WO 2005/121142 (Japan Tobacco Inc.) se refiere a derivados de 5-amino-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido-[4.3-d]-pirimidina y compuestos relacionados para el tratamiento de cáncer.

45 La patente de EE.UU. 2004/171632 se refiere a inhibidores mitóticos tales como paclitaxel que han mejorado la actividad antitumor cuando se usan junto con un inhibidor de MEK selectivo, especialmente un compuesto de fenilamina como se describe en la misma.

Breve descripción de la invención

Esta invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I

5 donde G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} o R_{1e}; R⁰ es H, halógeno, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alqueno y alquino sustituidos
 10 opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo y trifluorometilo o y dichos grupos alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₄ también sustituidos opcionalmente con OCH₃ u OCH₂CH₃; X es F, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt o SMe, donde todos esos grupos metilo, etilo, alquilo C₁-C₃ y ciclopropilo de X e Y están
 15 sustituidos opcionalmente con OH, donde todos esos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están sustituidos opcionalmente con halógeno, acetilo, metilo y trifluorometilo y donde todos esos grupos metilo de X e Y están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres átomos de F y Z es H o F;

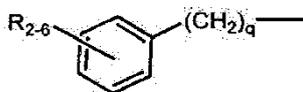
20 donde R_{1a} es metilo, sustituido opcionalmente con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro o con OH, ciclopropoxi o alcoxi C₁-C₄, donde dicho grupo ciclopropoxi o los restos alquilo C₁-C₄ de dichos grupos alcoxi C₁-C₄ están sustituidos opcionalmente con un grupo hidroxilo o metoxi y donde todos los grupos alquilo C₂-C₄ en dicho alcoxi C₁-C₄ están sustituidos además opcionalmente con un segundo grupo OH;

25 R_{1b} es CH(CH₃)-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃-C₆, dichos grupos metilo, alquilo y cicloalquilo sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃ y CN;

30 R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', donde m es 0 ó 1; donde, cuando m es 1, n es 2 ó 3 y cuando m es 0, n es 1 ó 2 y donde R' es alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

35 R_{1d} es C(A)(A')(B)- donde B, A y A' son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno o A y A', junto con el átomo de carbono a que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo uno o dos heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N y S y sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo y halo y

R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo, en que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, como se muestra a continuación:

R_{1e}

30 donde q es 1 ó 2, R₂, R₃ y R₄ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo y R₄ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1H-tetrazolilo, N-morfolilcarbonilamino, N-morfolilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₅ y R₆ son independientemente H, F, Cl o metilo.

35 Dichos compuestos son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

40 Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades farmacéuticamente eficaces de un compuesto de la fórmula I o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden contener adyuvantes, excipientes, conservantes, agentes para retardar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes

disgregantes, agentes solubilizantes, otros portadores y otros ingredientes inertes. Los métodos de formulación de dichas composiciones son conocidos en la técnica.

5 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula como se define en las reivindicaciones en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, sal, éster o hidrato del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, incluyendo un ser humano.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula I como se define en las reivindicaciones en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, sal, éster o hidrato del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o afección que se modula por la cascada MEK en un mamífero, incluyendo un ser humano.

10 La dosis apropiada para un paciente particular se puede determinar, según métodos conocidos, por los expertos en la materia.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 1 en la presente memoria, donde:

X es F, Cl o CH₃; Y es I, Br, Cl, CF₃ o alquilo C₁-C₃ y Z es H o F.

15 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 1 en la presente memoria, donde:

R^o es F, Cl, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, dicho grupo alquilo C₁-C₄ y el resto alquilo C₁-C₄ de dicho grupo alcoxi C₁-C₄ sustituido opcionalmente con F, Cl, OCH₃ u OCH₂CH₃.

20 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 2 en la presente memoria, donde R^o es H, F, Cl, alquilo C₁-C₄, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 4 en la presente memoria, donde G es R_{1a} y Z es F.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 5 en la presente memoria, donde G es CH₃; R^o es H e Y es Br, I, CF₃ o CH₃.

25 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la presente memoria, donde G es R_{1b}.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 4 en la presente memoria, donde G es R_{1b} y Z es F.

30 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 8 en la presente memoria, donde R^o es H, F u OCH₃, X es F o CH₃ e Y es Br, I o CH₃.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 9 en la presente memoria, donde G es cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 10 en la presente memoria, donde R^o es H.

35 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 9 en la presente memoria, donde G es isopropilo o ciclopropilo.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la presente memoria, donde G es R_{1c}.

40 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 4 en la presente memoria, donde G es R_{1c}, Y es I, Br, CH₃ o CF₃ y Z es F.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 14 en la presente memoria, donde m es cero.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la presente memoria, donde G es R_{1d}.

45 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 16 en la presente memoria, donde R^o es flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, iso-

butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, metoxi, fluorometoxi, metilamino o dimetilamino; X es F, Cl, CH₃ o mono-, di- o tri- fluorometilo; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri- fluorometilo y Z es H o F.

5 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 16 en la presente memoria, donde R^o es F, Cl, metilo, etilo, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi; X es F, Cl o CH₃; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri-fluorometilo y Z es H o F.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 16 en la presente memoria, donde R^o es H; X es F, Cl, CH₃ o mono-, di- o tri- fluorometilo; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri- fluorometilo y Z es H o F.

10 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 17-19 en la presente memoria, donde C(A)(A') es cicloalquilo C₁-C₆.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 20 en la presente memoria, donde B es H.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 21 en la presente memoria, donde C(A)(A') es ciclopropilo.

15 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 20 en la presente memoria, donde B es metilo, sustituido opcionalmente con un grupo OH o alquilo C₂-C₄, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 23 en la presente memoria, donde C(A)(A') es ciclopropilo.

20 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 24 en la presente memoria, donde B es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, *n*-propilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3,4-dihidroxitulilo, isopropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo o 2-hidroximetil-3-hidroxipropilo.

25 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 25 en la presente memoria, donde B es 2,3-dihidroxipropilo o 3,4-dihidroxitulilo.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 26 en la presente memoria, en que el carbono quiral en B está en la configuración R.

30 Según una realización, la presente invención abarca composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 27 en la presente memoria, que está sustancialmente exento del isómero S.

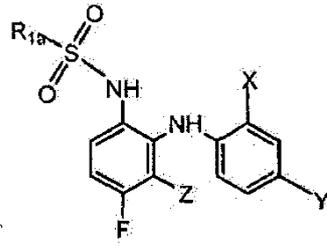
Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la presente memoria, donde G es R_{1e}.

Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 29 en la presente memoria, donde q es 1.

35 Según una realización, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), *supra*, como se define en la reivindicación 30 en la presente memoria, donde R^o es H, R₄₋₆ son H; R₂ y R₃ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y metilsulfonilo; X es F e Y es I.

En una realización subgenérica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-1,

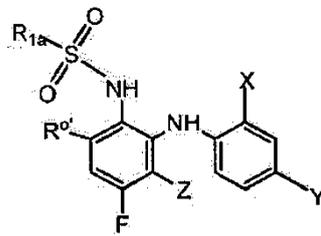
40



IA-1

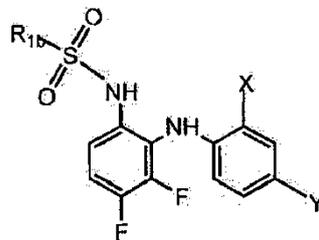
donde R_{1a} se define como anteriormente.

- 5 En otra realización la invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-2, donde R_{1a} se define como anteriormente y donde R^{o'} es R^o, definido anteriormente, distinto de H.



IA-2

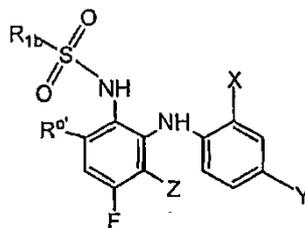
- 10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto formula IB-1,



IB-1

donde X e Y se definen como para la fórmula I y donde R_{1b} se define como anteriormente para la fórmula I.

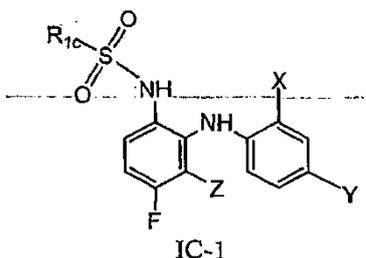
- 15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-2,



IB-2

donde R_{1b} se define como anteriormente para la fórmula I y donde R^{o'} es R^o, definido anteriormente, distinto de H.

En una tercera realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-1,

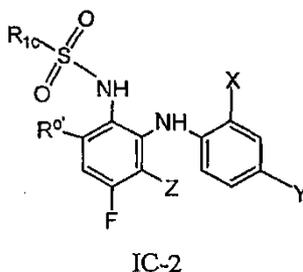


5

donde R_{1c} es $(CH_2)_nO_mR'$, donde m es 0 ó 1, n es 2 ó 3 donde m es 1 y n es 1 ó 2 donde m es 0 y R' es alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 y cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-2,

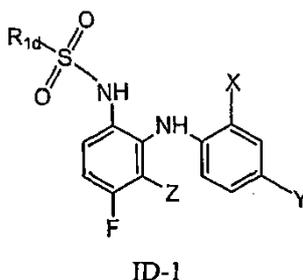
10



donde R_{1c} se define como anteriormente y donde $R'0$ es R^0 , definido anteriormente, distinto de H.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1

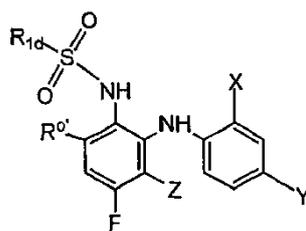
15



20

donde R_{1d} es $C(A)(A')(B)$ - donde B, A y A' son, independientemente, H o alquilo C_{1-4} , sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno o A y A', junto con el átomo de carbono a que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo uno o dos heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N y S y sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo y halo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2,

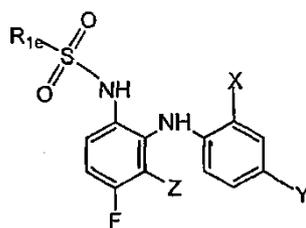


ID-2

donde R_{1d} se define como anteriormente y donde $R^{0'}$ es R^0 , definido anteriormente, distinto de H.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IE-1.

5

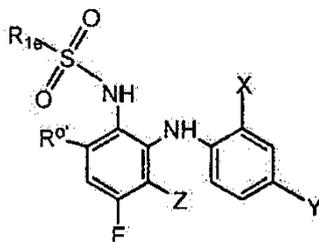


IE-1

donde R_{1e} se define como anteriormente.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IE-2,

10



IE-2

donde $R^{0'}$ es R^0 , definido anteriormente, distinto de H.

15 En realizaciones subgenéricas adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-1, IA-2, IB-1, IB-2, IC-1, IC-2, ID-1 e ID2, donde X es F, Cl o CH_3 ; Y es I, Br, Cl, CF_3 o alquilo C_1-C_3 y Z es H o F.

En realizaciones subgenéricas adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-2, IB-2, IC-2 e ID-2, donde X es F, Cl o CH_3 ; Y es I, Br, Cl, CF_3 o alquilo C_1-C_3 , Z es H o F y R^0 es halógeno, alquilo C_1-C_6 , monohaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , fenilo, fenilo monosustituido, OR_3 , $O-C(=O)R_4$ o $C(=O)OR_5$.

20 En realizaciones subgenéricas adicionales, esta invención proporciona o considera compuestos de las fórmulas IA-2, IB-2, IC-2 e ID-2, donde X es F, Cl o CH_3 ; Y es I, Br, Cl, CF_3 o alquilo C_1-C_3 , Z es H o F y R^0 es furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo o pirazolilo.

25 En realizaciones subgenéricas adicionales, esta invención proporciona compuestos de las fórmulas IA-2, IB-2, IC-2 e ID-2, donde X es F, Cl o CH_3 ; Y es I, Br, Cl, CF_3 o alquilo C_1-C_3 , Z es H o F y R^0 es F, Cl, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.

En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-1, donde R_{1a} es metilo, monohalometilo, alcoximetilo C_1-C_3 o ciclopropoximetilo.

- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IA-2, donde R_{1a} es metilo, monohalometilo, alcoximetilo C_1-C_3 o ciclopropoximetilo y donde R^o es F, Cl, alquilo C_1-C_3 , monocloroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.
- 5 En una realización subgenérica más específica de la fórmula IB-1, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-1, donde R_{1b} es isopropilo, 2-butilo, 2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, todos sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH y OCH_3 ; Y es Br, I, metilo o trifluorometilo.
- 10 En una realización subgenérica más específica de la fórmula IB-2, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-2, donde R_{1b} es isopropilo, 2-butilo, 2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH y OCH_3 ; Y es Br, I, metilo o trifluorometilo y R^o es F, Cl, alquilo C_1-C_3 , monocloroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.
- 15 En una realización subgenérica incluso más específica de la fórmula IB-1, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-1, donde R_{1b} es isopropilo, 2-butilo, 2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, todos sustituidos opcionalmente con un Cl, con uno o con 1 ó 2 grupos OH e Y es Br, I, metilo o trifluorometilo.
- 20 En una realización subgenérica más específica de la fórmula IB-2, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IB-2, donde R_{1b} es isopropilo, 2-butilo, 2-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, todos sustituidos opcionalmente con un Cl o con 1 ó 2 grupos OH; Y es Br, I, metilo o trifluorometilo y R^o es F, Cl, alquilo C_1-C_3 , monocloroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-1 o IC-2, donde m es cero, n es 1 ó 2 y R' es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-1 o IC-2, donde m es 1, n es 2 ó 3 y R' es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.
- 25 En una realización subgenérica incluso más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula IC-1 o IC-2, donde m es cero, n es 1 ó 2 y R' es alquilo C_1-C_4 , sustituido opcionalmente con 1-3 grupos seleccionados de OH, OCH_3 , Cl y ciclopropilo.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1, donde R_{1d} es cicloalquilo o 1-alquil-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o con uno o dos átomos de halógeno.
- 30 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2, donde R^o es halógeno, alquilo C_1-C_6 , monohaloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , fenilo, fenilo monosustituido, OR_3 , $O-C(=O)R_4$ o $C(=O)OR_5$ y R_{1d} es cicloalquilo o 1-alquil-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o con uno o dos átomos de halógeno.
- 35 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2, donde R^o es furilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo o pirazolilo y R_{1d} es cicloalquilo o 1-alquil-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o uno o dos átomos de halógeno.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1, donde R_{1d} es cicloalquilo o 1-alquil-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH y donde Y es Br, I, metilo o trifluorometilo.
- 40 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1, donde R_{1d} es cicloalquilo o 1-alquil-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos átomos de flúor o cloro y donde Y es Br, I, metilo o trifluorometilo.
- 45 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2, donde R_{1d} es cicloalquilo o (1-alquil)-cicloalquilo, en que el grupo 1-alquilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH y donde R^o es F, Cl, alquilo C_1-C_3 , monocloroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.
- En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1, donde R_{1d} es tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo o morfolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describió anteriormente y donde Y es Br, I, metilo o trifluorometilo.
- 50 En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1, donde R_{1d} es oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo o morfolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describió anteriormente y donde Y es Br, I,

metilo o trifluorometilo.

En otra realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2, donde R_{1d} es ciclopropilo o 1-alkil-ciclopropilo, en que el grupo 1-alkilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH y donde R^o es F, Cl, metilo, etilo, clorometilo, alcoxi C₁-C₂, trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.

- 5 En una realización incluso más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1 en que R_{1d} es 1-(monohidroxialquil)cicloalquilo.

En otra realización más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2 en que R_{1d} es 1-(monohidroxialquil)cicloalquilo, donde R^o es F, Cl, metilo, etilo, clorometilo, alcoxi C₁-C₂, trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.

- 10 En una realización incluso más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-1 en que R_{1d} es 1-(dihidroxialquil)cicloalquilo.

En otra realización más específica, la invención proporciona un compuesto de la fórmula ID-2 en que R_{1d} es 1-(dihidroxialquil)cicloalquilo, donde R^o es F, Cl, metilo, etilo, clorometilo, alcoxi C₁-C₂, trifluorometoxi o 2-metoxi-etoxi.

- 15 En una realización subgenérica más específica, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula I, donde A es Ar₁, donde Ar₁ es fenilo o fenilo monosustituido, R^o es F, Cl, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, 2-metoxietoxi, alqueno C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, trifluorometilo, fenilo, furilo o tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo o pirazolilo; X es F, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF₃ o alquilo C₁-C₃ y Z es F.

Descripción detallada de la invención

- 20 Como se usa en la presente memoria "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Un compuesto de esta invención puede poseer grupos ácidos o básicos y por lo tanto puede reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas por
- 25 dichas sales sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos,
- 30 fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

- Como se usa en la presente memoria, un "profármaco" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis para el compuesto especificado o para una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido o una cadena polipeptídica de
- 35 dos o más restos aminoácido, se une mediante enlaces covalentes por un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de las Fórmulas I. Los restos aminoácido considerados incluyen pero no se limitan a los 20 aminoácidos que se encuentran en la naturaleza. Otros aminoácidos adecuados incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, β -alanina, ácido γ -aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Tipos adicionales de profármacos son conocidos en la técnica.
- 40

Las tablas a continuación muestran los compuestos individuales proporcionados o considerados por esta invención.

La Tabla I muestra realizaciones de esta invención que son compuestos de la fórmula IA-1.

Tabla 1: Realizaciones según la Fórmula IA-1

R _{1a}	X	Y	Z
CH ₃	F	I	F
CH ₃	Cl	I	F

(continuación)			
R_{1a}	X	Y	Z
CH ₃	F	Br	F
CH ₃	Cl	Br	F
CH ₃	F	CH ₃	F
CH ₃	Cl	CH ₃	F
CH ₃	F	CF ₃	F
CH ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₃	F	C≡CH	F
CH ₃	Cl	C≡CH	F
CH ₃	F	SCH ₃	F
CH ₃	Cl	SCH ₃	F
CH ₃	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
CH ₃	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
CH ₃	F	CH ₂ CH ₃	F
CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	F
CH ₃	F	CH ₂ OH	F
CH ₃	Cl	CH ₂ OH	F
CH ₃	F		F
CH ₃	Cl		F
CH ₃	CH ₃	CH=CH ₂	F
CH ₃	CH ₃	C≡CH	F
CH ₃	CH ₃	SCH ₃	F
CH ₂ F	F	I	F
CH ₂ F	Cl	I	F

(continuación)			
R_{1a}	X	Y	Z
CH ₂ F	F	Br	F
CH ₂ F	Cl	Br	F
CH ₂ F	F	CH ₃	F
CH ₂ F	Cl	CH ₃	F
CH ₂ F	F	CF ₃	F
CH ₂ F	Cl	CF ₃	F
CF ₃	F	I	F
CF ₃	Cl	I	F
CF ₃	F	Br	F
CF ₃	Cl	Br	F
CF ₃	F	CH ₃	F
CF ₃	Cl	CH ₃	F
CF ₃	F	CF ₃	F
CF ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ Cl	F	I	F
CH ₂ Cl	Cl	I	F
CH ₂ Cl	F	Br	F
CH ₂ Cl	Cl	Br	F
CH ₂ Cl	F	CH ₃	F
CH ₂ Cl	Cl	CH ₃	F
CH ₂ Cl	F	CF ₃	F
CH ₂ Cl	Cl	CF ₃	F
CHCl ₂	F	I	F

(continuación)			
R_{1a}	X	Y	Z
CHCl ₂	Cl	I	F
CHCl ₂	F	Br	F
CHCl ₂	Cl	Br	F
CHCl ₂	F	CH ₃	F
CHCl ₂	Cl	CH ₃	F
CHCl ₂	F	CF ₃	F
CHCl ₂	Cl	CF ₃	F
CCl ₃	F	I	F
CCl ₃	Cl	I	F
CCl ₃	F	Br	F
CCl ₃	Cl	Br	F
CCl ₃	F	CH ₃	F
CCl ₃	Cl	CH ₃	F
CCl ₃	F	CF ₃	F
CCl ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ OH	F	I	F
CH ₂ OH	Cl	I	F
CH ₂ OH	F	Br	F
CH ₂ OH	Cl	Br	F
CH ₂ OH	F	CH ₃	F
CH ₂ OH	Cl	CH ₃	F
CH ₂ OH	F	CF ₃	F
CH ₂ OH	Cl	CF ₃	F

(continuación)			
R_{1a}	X	Y	Z
CH ₂ OMe	F	I	F
CH ₂ OMe	Cl	I	F
CH ₂ OMe	F	Br	F
CH ₂ OMe	Cl	Br	F
CH ₂ OMe	F	CH ₃	F
CH ₂ OMe	Cl	CH ₃	F
CH ₂ OMe	F	CF ₃	F
CH ₂ OMe	Cl	CF ₃	F
CH ₂ OMe	F	C≡CH	F
CH ₂ OMe	Cl	SCH ₃	F
CH ₂ OMe	CH ₃	CF ₃	F
CH ₂ OMe	CH ₃	C≡CH	F
CH ₂ OEt	F	I	F
CH ₂ OEt	Cl	I	F
CH ₂ OEt	F	Br	F
CH ₂ OEt	Cl	Br	F
CH ₂ OEt	F	CH ₃	F
CH ₂ OEt	Cl	CH ₃	F
CH ₂ OEt	F	CF ₃	F
CH ₂ OEt	Cl	CF ₃	F
CH ₂ O-◁	F	I	F
CH ₂ O-◁	Cl	I	F

(continuación)			
R _{1a}	X	Y	Z
CH ₂ O-◻	F	Br	F
CH ₂ O-◻	Cl	Br	F
CH ₂ O-◻	F	CH ₃	F
CH ₂ O-◻	Cl	CH ₃	F
CH ₂ O-◻	F	CF ₃	F
CH ₂ O-◻	Cl	CF ₃	F
CH ₂ O-◻	Cl	I	F
CH ₂ O-◻	F	Br	F
CH ₂ O-◻	Cl	Br	F
CH ₂ O-◻	F	CH ₃	F
CH ₂ O-◻	Cl	CH ₃	F
CH ₂ O-◻	F	CF ₃	F
CH ₂ O-◻	Cl	CF ₃	F
			F
CH ₂ O-CH ₂ -CH ₂ -OH	F	I	F
CH ₂ O-CH ₂ -CH ₂ -OH	Cl	I	F

(continuación)			
R _{1a}	X	Y	Z
<chem>CH2OCCO</chem>	F	Br	F
<chem>CH2OCCO</chem>	Cl	Br	F
<chem>CH2OCCO</chem>	F	CH ₃	F
<chem>CH2OCCO</chem>	Cl	CH ₃	F
<chem>CH2OCCO</chem>	F	CF ₃	F
<chem>CH2OCCO</chem>	Cl	CF ₃	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	F	I	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	Cl	I	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	F	Br	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	Cl	Br	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	F	CH ₃	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	Cl	CH ₃	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	F	CF ₃	F
<chem>CH2OCCOMe</chem>	Cl	CF ₃	F

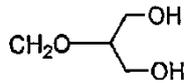
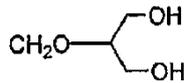
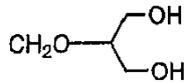
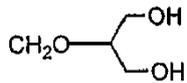
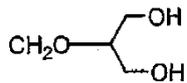
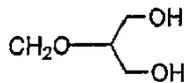
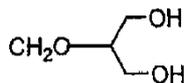
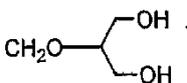
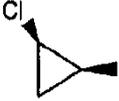
(continuación)			
R _{1a}	X	Y	Z
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F
	Cl	CF ₃	F

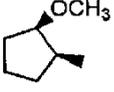
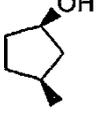
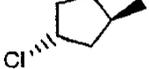
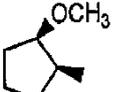
Tabla 2: Realizaciones según la Fórmula IB

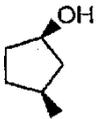
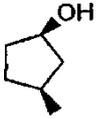
R _{1b}	X	Y	Z
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F

(continuación)			
R_{1b}	X	Y	Z
\triangle	Cl	Br	F
\triangle	F	CH ₃	F
\triangle	Cl	CH ₃	F
\triangle	F	CF ₃	F
\triangle	Cl	CF ₃	F
\triangle	F	C≡CH	F
\triangle	Cl	C≡CH	F
\triangle	F	SCH ₃	F
\triangle	Cl	SCH ₃	F
\triangle	F	CH ₂ OH	F
\triangle	Cl	CH ₂ OH	F
\triangle	F	(CH ₂) ₃ OH	F
\triangle	Cl	(CH ₂) ₃ OH	F
\triangle	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
\triangle	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	F

(continuación)			
R _{1b}	X	Y	Z
	F	CH ₂ CH ₃	F
	Cl	CH ₂ CH ₃	F
	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
	CH ₃	I	F
	CH ₃	Br	F
	CH ₃	CH ₃	F
	CH ₃	CF ₃	F
	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F
	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
	CH ₃	C≡CH	F
	CH ₃	SCH ₃	F
	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
	CH ₃	I	F

(continuación)			
R _{1b}	X	Y	Z
	F	CH=CH ₂	F
	Cl	CH=CH ₂	F
	CH ₃	CH=CH ₂	F
	F		F
	F	OCH ₃	F
	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₂ OH	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F
	Cl	CF ₃	F
	F	I	F

(continuación)			
R _{1b}	X	Y	Z
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F
	Cl	CF ₃	F
	Cl		F
	F	(CH ₂) ₂ CH ₃	F
	Cl	C≡CH	F
	CH ₃	SCH ₃	F
	Cl	CF ₃	F

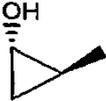
(continuación)			
R _{1b}	X	Y	Z
	CH ₃	CH ₃	F
	F	CH ₂ OH	F
	Cl	(CH ₂) ₃ OH	F
	F	OCH ₂ CH ₃	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F

(continuación)			
R_{1b}	X	Y	Z
	Cl	CF ₃	F

La Tabla 3 muestra realizaciones según la fórmula IC

Tabla 3 Realizaciones según la Fórmula IC

R_{1c}	X	Y	Z
CH ₂ CH ₃	F	I	F
CH ₂ CH ₃	Cl	I	F
CH ₂ CH ₃	F	Br	F
CH ₂ CH ₃	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₃	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
CH ₂ CH ₃	CH ₃	C≡CH	F
CH ₂ CH ₃	CH ₃	SCH ₃	F
CH ₂ CH ₃	F	C≡CH	F
CH ₂ CH ₃	Cl	SCH ₃	F
CH ₂ CH ₃	F		F
CH ₂ CH ₃	Cl		F
CH ₂ CH ₃	CH ₃		F

(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
$CH(CH_3)_2$	F	OCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	OCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	F	I	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	I	F
$CH(CH_3)_2$	F	Br	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	Br	F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CH_2CH_3	F
$CH(CH_3)_2$	FI	$CH(CH_3)_2$	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	$CH(CH_3)_2$	F
$CH(CH_3)_2$	F	CF_3	F
$CH(CH_3)_2$	Cl	CF_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	Br	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	$C\equiv CH$	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3	SCH_3	F
$CH(CH_3)_2$	CH_3		F
$CH(CH_3)_2$	F	CH_2OH	F
$CH(CH_3)_2$	Cl		F

(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
<i>n</i> -butilo	F	I	F
<i>n</i> -butilo	Cl	I	F
<i>n</i> -butilo	F	Br	F
<i>n</i> -butilo	Cl	Br	F
<i>n</i> -butilo	F	CH ₃	F
<i>n</i> -butilo	Cl	CH ₃	F
<i>n</i> -butilo	F	OCH ₃	F
<i>n</i> -butilo	Cl	OCH ₃	F
<i>n</i> -butilo	CH ₃	OCH ₃	F
<i>n</i> -butilo	Cl	OCH ₂ CH ₃	F
<i>n</i> -butilo	F	OCH ₂ CH ₃	F
<i>n</i> -butilo	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F
<i>n</i> -butilo	F	OCH ₂ CH ₂ OH	F
<i>n</i> -butilo	F	CF ₃	F
<i>n</i> -butilo	Cl	CF ₃	F
<i>sec</i> -butilo	F	I	F
<i>sec</i> -butilo	Cl	I	F
<i>sec</i> -butilo	F	Br	F
<i>sec</i> -butilo	Cl	Br	F
<i>sec</i> -butilo	F	CH ₃	F
<i>sec</i> -butilo	Cl	CH ₃	F
<i>sec</i> -butilo	F	CF ₃	F
<i>sec</i> -butilo	Cl	CF ₃	F

(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
CH ₂ CF ₃	F	I	F
CH ₂ CF ₃	Cl	I	F
CH ₂ CF ₃	F	Br	F
CH ₂ CF ₃	Cl	Br	F
CH ₂ CF ₃	F	CH ₃	F
CH ₂ CF ₃	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CF ₃	F	CF ₃	F
CH ₂ CF ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CF ₃			
CH ₂ CCl ₃	F	I	F
CH ₂ CCl ₃	Cl	I	F
CH ₂ CCl ₃	F	Br	F
CH ₂ CCl ₃	Cl	Br	F
CH ₂ CCl ₃	F	CH ₃	F
CH ₂ CCl ₃	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CCl ₃	F	CF ₃	F
CH ₂ CCl ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ -◁	F	I	F
CH ₂ -◁	Cl	I	F
CH ₂ -◁	F	Br	F
CH ₂ -◁	Cl	Br	F
CH ₂ -◁	F	CH ₃	F
CH ₂ -◁	Cl	CH ₃	F
CH ₂ -◁	F	CF ₃	F

(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
CH ₂ -◁	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ F	F	I	F
CH ₂ CH ₂ F	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ F	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ F	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ F	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ F	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ F	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ F	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ Cl	F	I	F
CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ Cl	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ Cl	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ Cl	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	I	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	CH ₃	F

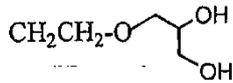
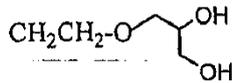
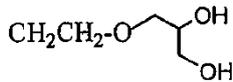
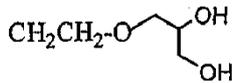
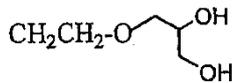
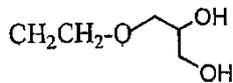
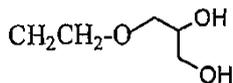
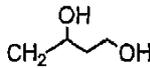
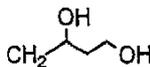
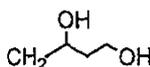
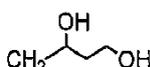
(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OH	F	I	F
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ OH	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ OH	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OH	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OH	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	I	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Cl	CF ₃	F
(CH ₂) ₄ OH	F	I	F
(CH ₂) ₄ OH	Cl	I	F
(CH ₂) ₄ OH	F	Br	F
(CH ₂) ₄ OH	Cl	Br	F
(CH ₂) ₄ OH	F	CH ₃	F

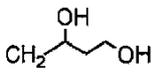
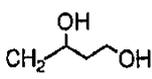
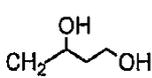
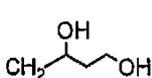
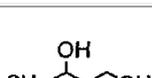
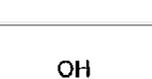
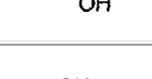
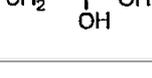
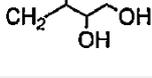
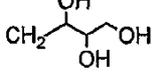
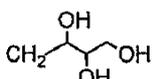
(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
(CH ₂) ₄ OH	Cl	CH ₃	F
(CH ₂) ₄ OH	F	CF ₃	F
(CH ₂) ₄ OH	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	I	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	CF ₃	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	F	I	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	Cl	I	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	F	Br	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	Cl	Br	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	F	CH ₃	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	Cl	CH ₃	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	F	CF ₃	F
(CH ₂) ₃ OCH ₃	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OEt	F	I	F
CH ₂ CH ₂ OEt	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ OEt	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ OEt	Cl	Br	F

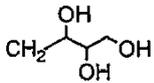
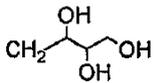
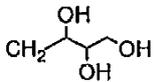
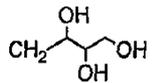
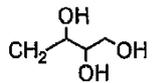
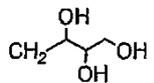
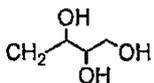
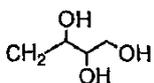
(continuación)			
R _{1c}	X	Y	Z
CH ₂ CH ₂ OEt	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OEt	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ OEt	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ OEt	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	I	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	Br	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	CH ₃	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	CF ₃	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	I	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	I	F
CH ₂ CH ₂ O 	F	Br	F
CH ₂ CH ₂ O 	Cl	Br	F

(continuación)			
R _{1c}	X	Y	Z
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	F	CH ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	Cl	CH ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\ddot{\text{O}}$ 	F	CF ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	Cl	CF ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	F	I	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	Cl	I	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	F	Br	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	Cl	Br	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	F	CH ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	Cl	CH ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	F	CF ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	Cl	CF ₃	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	F	I	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	Cl	I	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	F	Br	F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	Cl	Br	F

(continuación)			
R _{1c}	X	Y	Z
<chem>CCCCOC(C)C</chem>	F	CH ₃	F
<chem>CCCCOC(C)C</chem>	Cl	CH ₃	F
<chem>CCCCOC(C)C</chem>	F	CF ₃	F
<chem>CCCCOC(C)C</chem>	Cl	CF ₃	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	F	I	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	Cl	I	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	F	Br	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	Cl	Br	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	F	CH ₃	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	Cl	CH ₃	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	F	CF ₃	F
<chem>CCCCOC1CC1</chem>	Cl	CF ₃	F
<chem>CCCCOC(O)CO</chem>	F	I	F

(continuación)			
R _{1c}	X	Y	Z
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F
	Cl	CF ₃	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F

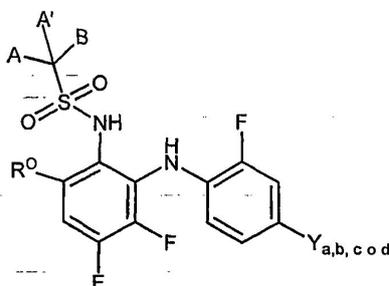
(continuación)			
R _{1c}	X	Y	Z
	F	CH ₃	F
	Cl	CH ₃	F
	F	CF ₃	F
	Cl	CF ₃	F
	F	I	F
	Cl	I	F
	CH ₃	I	F
	F	Br	F
	Cl	Br	F
	CH ₃	Br	F
	F	CH ₃	F

(continuación)			
R_{1c}	X	Y	Z
	Cl	CH ₃	F
	CH ₃	CH ₃	F
	F	C≡CH	F
	F	SCH ₃	F
	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F
	Cl	CH ₂ CH(OH)CH ₃	F
	F	CH(CH ₃) ₂	F
	Cl	CF ₃	F

Las Tablas 4a y 4b presentan especies según la fórmula I, donde $A = R_{1d}$, excepto donde R_{1d} es heterocíclico; los compuestos de ese tipo se presentan en la Tabla 5. Cada línea en la tabla corresponde a cinco especies que difieren sólo en la posición Y.

5

TABLA 4a

ESPECIES QUE CORRESPONDEN A A = R_{1d}Y_a = CH₃; Y_b = Br; Y_c = I; Y_d = Cl;

CMPD #	A, A'	B	R ^o
1 (a-d)	H, H	H	OCH ₃
2 (a-d)	H, H	H	NHCH ₃
3 (a-d)	H, H	H	CH ₂ CH ₃
4 (a-d)	H, H	H	CH ₂ CH=CH ₂
5 (a-d)	H, H	H	CN
6 (a-d)	H, H	H	CF ₃
7(a-d)	H, H	H	F
8(a-d)	H, H	H	C ₆ H ₆
9(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	OCH ₃
10(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	NHCH ₃
11(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃
12(a-d)	-((CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	OCH ₃
13(a-d)	-((CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	NHCH ₃
14(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	CH ₂ CH ₃
15(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	F
16(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OH	F
17(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	F

(continuación)			
CMPD #	A, A'	B	R°
18(a-d)	CH ₃ , H	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	F
19(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	OCH ₃
20(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃
21(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	OCH ₃
22(a-d)	CH ₃ , H	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	OCH ₃
23(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H
24(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	H
25(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H
26(a-d)	CH ₃ , H	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H

TABLA 2B

CMPD #	A, A'	B	R°
1(a-d)	H, H	H	2-furanilo
2(a-d)	H, H	H	1,2,3 triazolil-4-ilo
3(a-d)	H, H	H	4-imidazolilo
4(a-d)	H, H	H	2-furanilo
5(a-d)	H, H	H	1,2,3 triazolil-4-ilo
6(a-d)	H, H	H	4-imidazolilo
7(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2-furanilo
8(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1,2,3 triazolil-4-ilo
9(a-d)	H, H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	4-imidazolilo
10(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	2-furanilo
11(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	1,2,3 triazolil-4-ilo
12(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ (C ₃ H ₅)	4-imidazolilo
13(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	4-tiazolilo

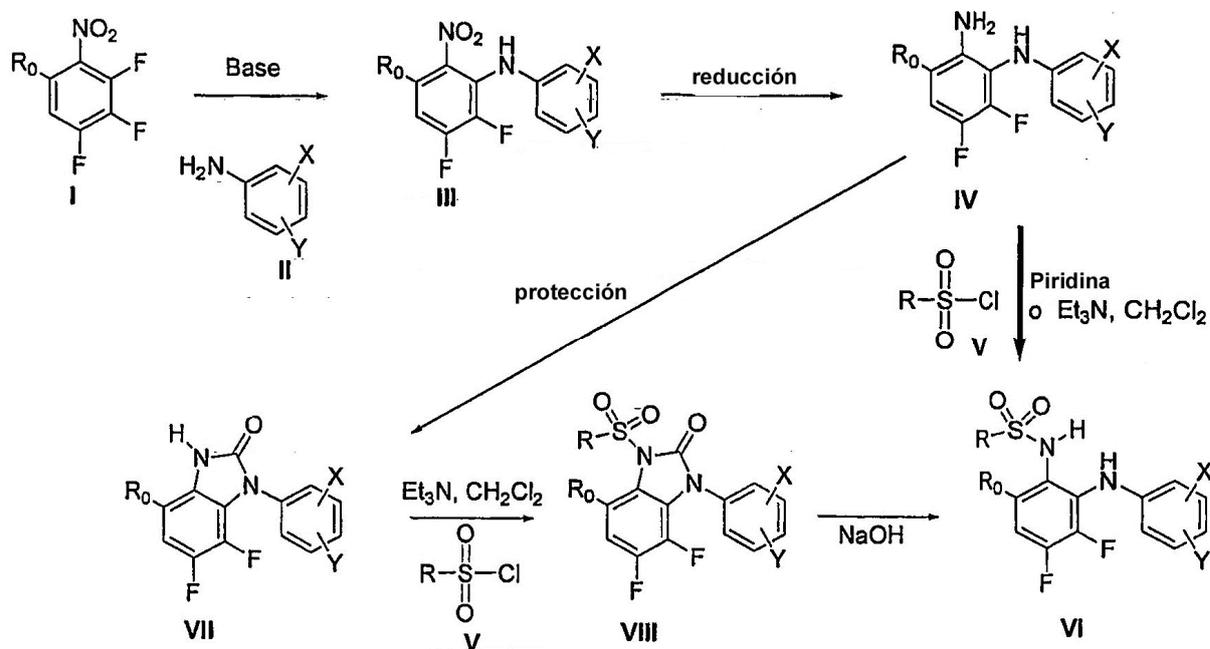
(continuación)			
CMPD #	A, A'	B	R°
14(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OH	4-tiazolilo
15(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	4-tiazolilo
16(a-d)	CH ₃ , H	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	4-tiazolilo
17(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	2-oxazolilo
18(a-d)	-((CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ OH	2-oxazolilo
19(a-d)	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2-oxazolilo
20(a-d)	CH ₃ , H	-(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	2-oxazolilo

Procedimientos sintéticos y Ejemplos

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por una serie de métodos. Los procedimientos a continuación se destinan a ilustrar los métodos y los ejemplos proporcionados se destinan a ilustrar el alcance de esta invención. Ninguno de los métodos ni los ejemplos se debería interpretar como limitante de la invención de ningún modo.

5

I. La preparación de compuesto de la fórmula VI se indica en líneas generales a continuación:

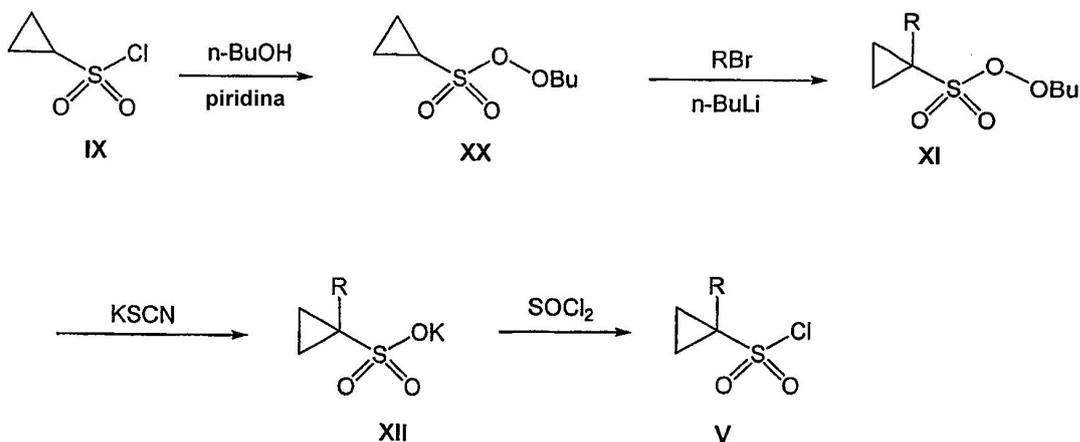


10 El Esquema I anterior ilustra la preparación de derivados de sulfonamida de la fórmula VI. Se pueden preparar fácilmente 1,2 diaminoderivativos (fórmula IV) en dos etapas a partir de los nitroderivados deseados de (fórmula I). Los compuestos de la fórmula IV se pueden hacer reaccionar con los derivados de cloruro de sulfonilo de (fórmula V, véase el siguiente esquema) para formar la sulfonamida deseada. Alternativamente, los 1,2 diaminoderivados de IV

se pueden proteger para formar una imidazolidona (fórmula VII), antes de hacerlos reaccionar con el correspondiente cloruro de sulfonilo. La desprotección de la 1,2 diamina VIII en condiciones básicas proporcionó el material VI deseado.

II. La ruta general para sintetizar el compuesto de la fórmula general V se indica en líneas generales a continuación:

5



El Esquema II anterior muestra un ejemplo de la preparación de cloruro de sulfonilo complejo. El compuesto XX se puede sintetizar a partir de IX, alquilar y convertir en la sal XII de potasio. El tratamiento de la sal con $SOCl_2$ o $POCl_3$ permite los compuestos deseados. Otros procedimientos más específicos para preparar derivados de cloruro de sulfonilo únicos se indican en la sección experimental.

10

Los siguientes ejemplos se proporcionan a fin de que la invención se pueda comprender más completamente. Estos ejemplos son ilustración del alcance de la invención sólo y no se deberían interpretar como limitantes de la invención de ningún modo.

15 Procedimientos típicos para la síntesis de sulfonamidas:

Procedimiento A: A una disolución de la amina (1 eq) en diclorometano anhidro (3 ml/mmoles) se añadió trietilamina anhidra (5 eq). A esta disolución se añadió el cloruro de sulfonilo (1 eq) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita sobre sílice.

20 Procedimiento B: A una disolución agitada de la amina (1 eq) en piridina anhidra (5 ml/mmoles) se añadió el cloruro de sulfonilo (1 - 5 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 48 horas. Se repartió la mezcla de reacción con agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita sobre sílice.

Ejemplo 1

25 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanosulfonamida:

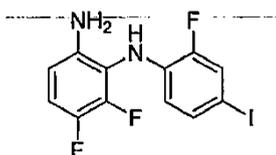
Etapas A: 2,3-Difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-nitroanilina:



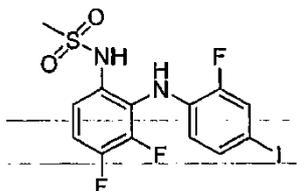
30 A una disolución de 2-fluoro-4-yodoanilina (11,40 g, 47 mmoles) en 100 ml de THF anhidro a 0°C , se añadieron gota a gota 47 ml de una disolución 1 M de LHMDS en THF (47 mmoles). El color de la disolución se volvió púrpura oscuro. Se transfirió la disolución *vía* cánula a un embudo de goteo y se añadió la disolución (que contenía la base

- 5 exenta de amina) en pequeñas porciones a una disolución de 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (8,321 g, 47,0 mmoles) en THF anhidro (50 ml) a 0°C. Después de terminar la adición se agitó la mezcla en argón a temperatura ambiente durante 15 horas. Se redujo el volumen de disolvente, seguido por extracción usando acetato de etilo y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se retiró el disolvente y se purificó el aceite oscuro obtenido por cromatografía por desorción súbita (EtOAc / hexano 1:5, $R_f = 0,58$) proporcionando el producto bruto, que se convirtió en un sólido pardo en el secado a vacío (rendimiento: 6,23 g, 33,6%). $m/z = 393$ [M-1].

Etapa B: 5,6-Difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzoceno-1,2-diamina



- 10 A una disolución de nitro-diarilamina (6,23 g, 15,8 mmoles) en 300 ml de etanol se añadió polvo de hierro (13,74 g, 246 mmoles) y cloruro de amonio (13,59 g, 254 mmoles) y se calentó la mezcla con agitación a una temperatura del baño de aceite de 100°C durante 14 horas. Se filtró y se lavó el residuo dos veces con etanol. Se retiró el etanol a vacío y se extrajo el residuo usando disolución de acetato de etilo / NaOH 1 M. Durante la extracción, se formó más
- 15 precipitado que se filtró y se desechó. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente y se recristalizó el producto bruto de CHCl_3 / hexano (1:50). Se obtuvo el producto como agujas pardas (2,094 g, 66%), $R_f = 0,44$ (EtOAc / Hex 1:3). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40$ -7,38 (dd, 1H, $J = 11,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz), 7,25-7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,97-6,92 (q, 1H, $J = 9$ Hz), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,24-6,21 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 5,3 (s, 1H, NH, br), 3,80 (s, 2H, NH_2 , br); LRMS (ESI): $m/z = 365$ [M+H] $^+$.
- 20 Etapa C: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanosulfonamida:



- 25 Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzoceno-1,2-diamina con cloruro de metanosulfonilo para obtener el producto deseado. RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38$ -7,37 (d, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,20-7,0 (q, 1H), 6,68 (s, 1H, br), 6,15-6,12 (q, 1H), 5,65 (s, 1H, br), 2,95 (s, 3H); $m/z = 441$ [M-1].

Ejemplo 2

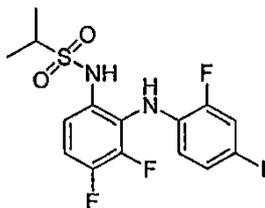
N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida:



- 35 Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzoceno-1,2-diamina con cloruro de ciclopropanosulfonilo para obtener el producto deseado. RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38$ -7,37 (d, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,20-7,0 (q, 1H), 6,68 (s, 1H, br), 6,15-6,12 (q, 1H), 5,65 (s, 1H, br), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 2H), 2,0-1,8 (m, 2H); $m/z = 467$ [M-1].

Ejemplo 3

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)propano-2-sulfonamida:

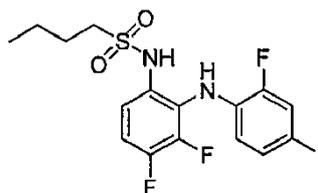


5

Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de isopropilsulfonilo para obtener el producto deseado. Rendimiento: 39%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,50-7,43 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,15-7,09 (q, 1H, J = 1,6 Hz), 6,62 (s, 1H, br), 6,22-6,18 (c, 1H, J = 1,5 Hz), 5,65 (s, 1H, br), 3,30-3,28 (m, 1H), 1,38-1,37 (d, 6H, J = 1,2 Hz); m/z = 469 [M-1].

10 Ejemplo 4

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)butano-1-sulfonamida:



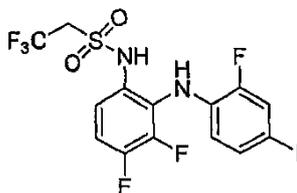
15

Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de n-butilsulfonilo para obtener el producto deseado. Rendimiento: 55%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,50-7,43 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,15-7,09 (q, 1H, J = 1,6 Hz), 6,62 (s, 1H, br), 6,22-6,18 (q, 1H, J = 1,5 Hz), 5,65 (s, 1H, br), 3,06-3,031 (t, 2H, J = 1,4 Hz), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 2H), 0,87-0,86 (t, 3H, J = 1,3 Hz); m/z = 483 [M-1].

20

Ejemplo 5

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-2,2,2-trifluoroetanosulfonamida:

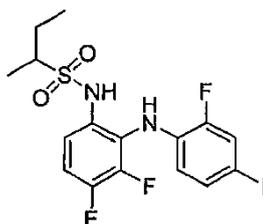


25

Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de 1,1,1-trifluoroetilsulfonilo para obtener el producto deseado. Rendimiento: 28%. m/z = 509 [M-1].

Ejemplo 6

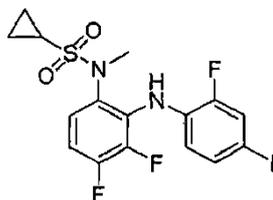
30 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)butano-2-sulfonamida:



5 Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con cloruro de sec-butilsulfonilo para obtener el producto deseado. Rendimiento: 22%. RMN de ¹H (500 MHz, MeOH [d₄]): δ = 7,60-7,40 (m, 3H), 7,18-7,00 (q, 1H), 6,55-6,45 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,43-1,40 (d, 3H), 1,06-1,04 (t, 3H); *m/z* = 483 [M-1].

Ejemplo 7

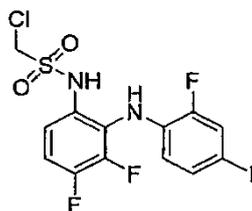
N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-N-metilciclopropanosulfonamida:



10 A una disolución de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-sulfonamida (véase el Ejemplo 2) (283,9 mg, 0,61 mmoles) en 3 ml de THF anhidro se añadió a -78°C una disolución 1 M de LHMDS (0,6 ml, 0,6 moles) y se agitó la disolución durante 10 min a esta temperatura. Después, se añadió yoduro de metilo (0,8 ml, 1,824 g, 12,9 mmoles) y se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. Se retiró el disolvente y se extrajo el residuo usando EtAc y salmuera. Se secaron las fracciones orgánicas usando Na₂SO₄ y se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto obtenido usando cromatografía de columna por desorción súbita (Si, EtAc/Hexanos 1:2, R_f= 0,45). Rendimiento: 205 mg, 70%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,41-7,39 (d, 1H, *J*= 10 Hz), 7,30-7,29 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,98-6,93 (q, 1H, *J*= 8,5 Hz), 6,60 (s, 1H, br), 6,51-6,47 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,42 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,04-1,02 (m, 2H); *m/z* = 481 [M-1].

Ejemplo 8

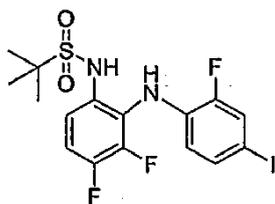
1-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanosulfonamida:



25 Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con cloruro de clorometanosulfonilo para obtener el producto deseado. *m/z* = 475 [M-1].

Ejemplo 9

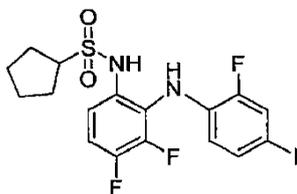
30 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-2-metilpropano-2-sulfonamida:



- 5 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con cloruro de 2-metilpropano-2-sulfonilo (sintetizado según el procedimiento de la bibliografía) para obtener el producto deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,8$ y $10,5$ Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,0$ y $17,7$ Hz, 1H), 6,48 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 6,19 (t, $J = 7,8$ y $9,6$ Hz, 1H), 5,58 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 1,39 (s, 9H); $m/z = 383$ [M-1].

Ejemplo 10

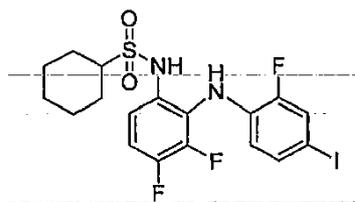
10 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopentanosulfonamida:



- 15 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con cloruro de ciclopentanosulfonilo para obtener el producto deseado RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (dd, $J = 2,1$ y $10,5$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 2,4$; $4,8$ y $9,3$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 9,6$ y $17,7$ Hz, 1H), 6,67 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 6,20 (dt, $J = 1,5$; $8,4$ y $17,4$ Hz, 1H), 3,53 (p, 1H), 1,80 (m, 8H); $m/z = 495$ [M-1].

Ejemplo 11

20 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclohexanosulfonamida:

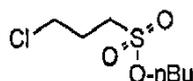


- 25 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con cloruro de ciclohexanosulfonilo para obtener el producto deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,43 (dd, $J = 1,5$ y $10,2$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 2,4$; $4,8$ y $9,6$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 9,3$ y $18,0$ Hz, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,18 (dt, $J = 1,5$; $9,0$ y $17,4$ Hz, 1H), 5,63 (br s, 1H), 2,95 (triplete de triplete, 2,10-1,16 (m, 10 H); $m/z = 509$ [M-1].

Ejemplo 12

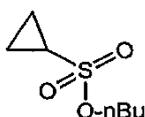
N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida:

- 30 Etapa A: 3-cloro-1-propanosulfonato de n-butilo:



5 Se añadió lentamente a trietilamina (28 ml, 200 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) una disolución enfriada con hielo de cloruro de 3-cloro-1-propanosulfonilo (36,6 g, 200 mmoles) y 1-butanol (18,4 g, 240 m moles) en CH_2Cl_2 (250 ml) y se continuó con agitación durante 16 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (200 ml), se lavó (HCl acuoso) y se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente para obtener el producto 1 del título (40,85 g, 95%) en forma bruta como aceite ligeramente amarillo que se usó para la siguiente reacción sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,44 (sextete, 2 H), 1,72 (quintete, 2 H), 2,31 (quintete, 2 H), 3,27 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 6,3 Hz), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 2 H).

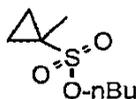
10 Etapa B: Ciclopropanosulfonato de 1-butilo:



15 Las disoluciones de 3-cloro-1-propanosulfonato de 1-butilo (4,6 g, 21,39 mmol en 25 ml de THF) y de butillitio (14,7 ml, 23,53 mmoles, 1,6 M, THF) se añadieron de manera simultánea a THF (150 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la disolución se calentara a 0°C y después se enfrió rápidamente con agua (2 ml). Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 (150 ml). Se lavó el extracto con agua y se secó (MgSO_4) y se evaporó para proporcionar producto bruto deseado (3,23 g, 78,22%) en forma casi pura como aceite amarillo pálido que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,07 (m, 2 H), 1,25 (m, 2 H), 1,45 (sextete, 2 H), 1,74 (quintete, 2 H), 2,45 (heptete, 1 H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 2 H).

Etapa C: 1-Metil-ciclopropanosulfonato de butilo:

25



30 A una disolución de ciclopropanosulfonato de 1-butilo (1 g, 5,58 mmoles) en THF (15 ml) se añadió lentamente disolución de butillitio (3,84 ml, 6,14 mmoles, 1,6 M, THF) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se añadió MeI (0,72 ml, 11,16 mmoles) y se dejó que la disolución se calentara a 0°C y se enfrió rápidamente con agua (1 ml). Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 (100 ml). Se lavó el extracto con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano / CH_2Cl_2) para obtener el producto del título (0,59 g, 55,0%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,43 (m, 4 H), 1,53 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 4,21 ((t, J = 6,6 Hz, 2H).

35

Etapa D: 1-Metil-ciclopropanosulfonato de 1-potasio:

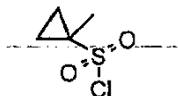


40

Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 1-Metil-ciclopropanosulfonato de 1-butilo (0,386 g, 2 mmoles) y tiocianato de potasio (0,194 g, 2 mmoles) en DME (5 ml) y agua (5 ml) durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles para obtener el sulfonato bruto (0,348 g, cuantitativo) que se secó a vacío a 50°C durante 16 h. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,26 (s, 3H).

45

Etapa E: Cloruro de 1-metil-ciclopropanosulfonilo:

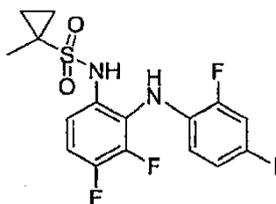


5

Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de 1-metil-ciclopropanosulfonato de 1-potasio (0,348 g, 2 mmoles), cloruro de tionilo (5 ml) y DMF (5 gotas) a 60°C durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el residuo con CH₂Cl₂ (50 ml). Se lavó el extracto con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el producto bruto como aceite gomoso amarillo que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

10

Etapa F: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida:



15

Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de 1-metil-ciclopropanosulfonilo para obtener el producto deseado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (dd, J= 1,8 y 10,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J= 2,4; 4,5 y 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 9,3 y 17,7 Hz, 1H), 6,24 (dt, J= 2,1; 8,7 y 17,4 Hz, 1H), 5,86 (br s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (t, J= 5,4 Hz, 2H), 0,75 (dd, J= 5,1 y 6,3 Hz, 2H); m/z = 481 [M-1].

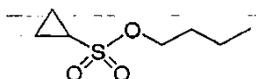
20

Ejemplo 13

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapa A: Ciclopropanosulfonato de butilo:

25

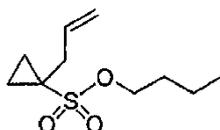


30

Se disolvió cloruro de ciclopropanosulfonilo (5 g, 35 mmoles, 1 eq) en un BuOH en exceso (20 ml), se enfrió la mezcla de reacción a -10°C y se añadió piridina (5,8 ml, 70 mmoles, 2 eq) lentamente gota a gota. Se calentó lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida y se disolvió el sólido blanco resultante en CHCl₃. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar un aceite (4,8 g, 24,9 mmoles, 71%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,25 (t, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (dd, 2H), 1,09 (dd, 2H), 0,93 (t, 3H).

Etapa B: 1-Alilciclopropano-1-sulfonato de butilo:

35

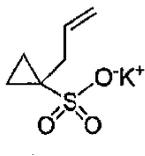


A una disolución de ciclopropanosulfonato de 1-butilo (4,8 g, 24,9 mmoles) en THF a -78°C se añadió de manera simultánea disolución de butillitio (15,6 ml, 24,9 mmoles, 1,6 M, THF) y yoduro de alilo (24,9 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción 2 horas a -78°C y 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 (100 ml). Se lavó el extracto con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: hexano / CH_2Cl_2) para obtener el producto del título (3,75 g, 69,0%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,6 (m, 1H), 5,13-5,08 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,65 (d, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (m, 4H), 93 (m, 5H).

5

Etapa C: 1-Alilciclopropano-1-sulfonato de potasio:

10

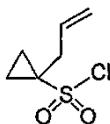


Se calentó para hacer hervir a reflujo una mezcla de 1-metil-ciclopropanosulfonato de 1-butilo (3,75 g, 17,2 mmoles) y tiocianato de potasio (1,7 g, 17,2 mmoles) en DME (20 ml) y agua (20 ml) durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles para obtener el sulfonato bruto (3,44 g, cuantitativo) que se secó a vacío a 50°C durante 16 h. El producto bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 5,6 (m, 1H), 4,91-4,85 (dd, 2H), 2,471-2,397 (d, 2H), 0,756 (m, 2H), 0,322 (m, 2H).

15

Etapa D: cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo:

20

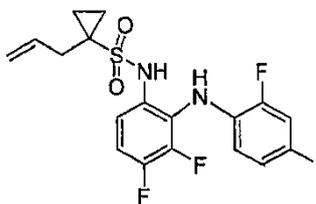


Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de 1-alilciclopropano-1-sulfonato de potasio (3,44 g, 17,2 mmoles), cloruro de tionilo (10 ml) y DMF (5 gotas) a 60°C durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 (50 ml). Se lavó el extracto con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó para obtener el producto bruto como aceite gomoso amarillo que se lavó con hexano y se usó en la siguiente reacción sin más purificación (2,7 g, 15 mmoles, 87%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,728 (m, 1H), 5,191 (t, 2H), 2,9 (d, 2H), 0,756 (m, 2H), 0,322 (m, 2H).

25

Etapa E: 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

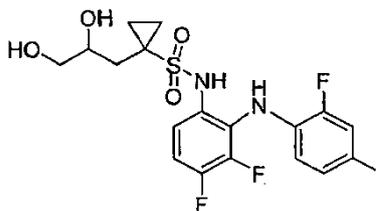
30



Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo para obtener el producto deseado. $m/z = 507$ [M-1].

35

Etapa F: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

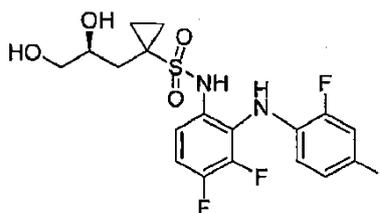


5 Se disolvió 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) fenil)ciclopropano-1-sulfonamida (0,77 g, 1,52 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (0,18 g, 1,52 mmoles) en THF (50 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,152 mmoles, 0,965 ml, 4% en H₂O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se Añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/MeOH) para obtener el producto del título (0,65 g, 79%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + D₂O): δ 7,38 (dd, *J* = 1,8 y 10,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 2,4; 5,1 y 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,0 y 17,7 Hz, 1H), 6,27 (dt, *J* = 3,0; 8,7 y 17,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* = 3,9 y 11,1 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 6,6 y 11,1 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,6 y 15,9 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H); *m/z* = 542 [M-1].

Ejemplo 14

(S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

15

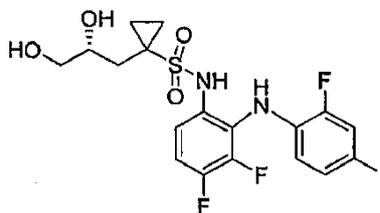


20 Se obtuvo el isómero S puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 13). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + D₂O): δ 7,38 (dd, *J* = 1,8 y 10,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 2,4; 5,1 y 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,0 y 17,7 Hz, 1H), 6,27 (dt, *J* = 3,0; 8,7 y 17,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* = 3,9 y 11,1 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 6,6 y 11,1 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,6 y 15,9 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H); *m/z* = 542 [M-1].

Ejemplo 15

(R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

25



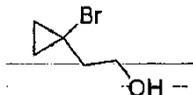
30 Se obtuvo el isómero R puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 13). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + D₂O): δ 7,38 (dd, *J* = 1,8 y 10,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 2,4; 5,1 y 9,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,0 y 17,7 Hz, 1H), 6,27 (dt, *J* = 3,0; 8,7 y 17,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* = 3,9 y 11,1 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 6,6 y 11,1 Hz, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,6 y 15,9 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,83 (m, 2H); *m/z* = 542 [M-1].

Ejemplo 16

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapas A: 2-(1-bromociclopropil)etanol:

5



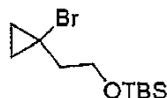
10

15

A una disolución de dietil zinc neto (3,3 ml, 3,977 g, 30 mmoles) en 100 ml de DCM anhidro se añadió muy lentamente ácido trifluoroacético (2,31 ml, 3,4188 g, 30 mmoles) gota a gota a 0°C. (Precaución: Desprendimiento violento de gas, exotérmico!). Después de adición completa del TFA, se agitó la suspensión durante 20 min a la misma temperatura, seguido por la adición de diyodometano (2,45 ml, 8,134 g, 30,4 mmoles). Se agitó además a 0°C durante 20 min y después se añadió una disolución de 3-bromobut-3-en-1-ol (1 ml, 1,523 g, 10,1 mmoles) en 10 ml de DCM a la misma temperatura. Después de adición completa, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se enfrió rápidamente la mezcla con 100 ml de MeOH y 40 ml de salmuera y se agitó además durante 30 min. Se redujeron los disolventes y se extrajo el residuo usando CHCl₃ / NH₄Cl ac. Se recogieron las capas orgánicas, se lavó con salmuera y agua y se retiró el disolvente para proporcionar 2-(1-bromociclopropil)etanol con pureza suficiente (1,6564 g, 100%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,90-3,83 (t, 2H), 1,91-1,87 (t, 2H), 1,71 (s, 1H, br), 1,14-1,09 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).

Etapas B: 2-(1-bromociclopropil)etanol protegido con TBS:

20

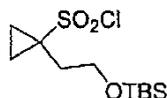


25

A una disolución del alcohol ciclopropílico (Etapa A) (1,303 g, 7,95 mmoles) en 30 ml de DCM anhidro se añadió piridina anhidra (1,2 ml, 1,1736 g, 14,8 mmoles) y TBSOTf (2,7 ml, 3,1077 g, 11,76 moles) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajo con CHCl₃ / salmuera y se secó la fracción orgánica con MgSO₄. Se redujo el disolvente y se purificó el producto bruto usando cromatografía de columna por desorción súbita (Si, CHCl₃ / hexanos 1:10, R_f = 0,4). Rendimiento: 0,796 g, 36%. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,95-3,75 (t, 2H), 1,95-1,85 (t, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 11H), 0,15-0,05 (s, 6H).

30

Etapas C: 2-(1-Clorosulfonilciclopropil)etanol protegido con TBS:



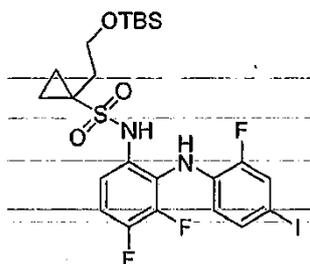
35

A una disolución del bromuro de ciclopropilo preparada en la etapa B (1,1227 g, 4,04 mmoles) en 15 ml de dietil éter anhidro se añadió una disolución 1,7 M de t-BuLi en pentano (4,8 ml, 8,16 mmoles) a -78°C. Se agitó la disolución durante 30 min a esta temperatura y se transfirió después vía una cánula de transferencia en una disolución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,65 ml, 1,029 g, 8,1 mmoles) en 8 ml de dietil éter a -78°C. Se calentó la suspensión amarilla a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y se secó el residuo a vacío para retirar el cloruro de sulfurilo en exceso. Después, se extrajo el residuo dos veces con hexano y después de filtración se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar el cloruro de sulfonilo con pureza suficiente como un aceite incoloro. Rendimiento: 870 mg (72%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,95-3,85 (t, 2H), 2,35-2,25 (t, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

40

45

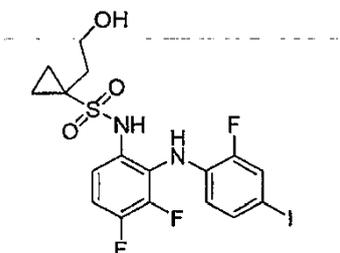
Etapas D: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida protegida con TBS:



- 5 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina con el cloruro de ciclopropilsulfonilo preparada en la etapa C para obtener el producto deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,44-7,39 (dd, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,1-6,98 (q, 1H), 6,34-6,24 (m, 1H), 6,16 (s, 1H, br), 3,85-3,75 (t, 2H), 2,15-2,00 (t, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,95-0,75 (m, 11H), 0,10 (s, 6H); m/z = 625 [M-1],

Etapa E: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2-hidroxi-etil)ciclopropano-1-sulfonamida:

10

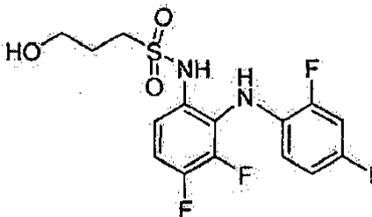


- 15 A una disolución de la sulfonamida protegida con TBS preparada en la etapa D (21 mg, 0,033 mmoles) en 1 ml de THF se añadió 0,1 ml de disolución ac., de HCl 1,2 N a 0°C y se agitó la disolución durante 2 h. Se redujeron los disolventes y se extrajo el residuo usando disolución de NaHCO_3 ac., y EtAc. Se secaron las fracciones orgánicas con MgSO_4 y se retiraron los compuestos volátiles. Se purificó el producto bruto usando cromatografía de columna por desorción súbita (Si, CHCl_3 / MeOH 10:1, R_f = 0,45) para proporcionar el producto puro. Rendimiento: 16,9 mg (100%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,44-7,39 (dd, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,1-6,98 (q, 1H), 6,34-6,24 (m, 1H), 6,16 (s, 1H, br), 3,85-3,75 (t, 2H), 2,15-2,00 (t, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H); m/z = 511 [M-1].

20

Ejemplo 17

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-3-hidroxi-propano-1-sulfonamida:



25

- 30 A una disolución de 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-propano-1-sulfonamida (69,4 mg, 0,138 mmoles) en una mezcla de 8 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de H_2O se añadió polvo de KOH (0,674 g, 12,0 mmoles) y se calentó la mezcla a la temperatura de reflujo durante 3 días. Se extrajo usando EtAc / salmuera, se secó la fracción orgánica con Na_2SO_4 y se retiraron los compuestos volátiles. Se purificó el residuo usando cromatografía de columna por desorción súbita (Si, DCM / MeOH 5:1, R_f = 0,3). Rendimiento: 41 mg (62%). RMN de ^1H (500 MHz, MeOH [d4]): δ = 7,38-7,21 (d, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,06-7,00 (q, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 6,17-6,13 (t, 1H), 3,30-3,27 (t, 2H), 2,86-2,83 (t, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H); m/z = 485 [M-1],

Ejemplo 18

3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)propano-1-sulfonamida:



5

Según el procedimiento general A, se hizo reaccionar 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina con cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo para obtener el producto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,39-7,38 (d, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,10-7,0 (q, 1H), 6,63 (s, 1H, br), 6,15-6,11 (q, 1H), 5,60 (s, 1H, br), 3,60-3,56 (t, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H).

10

Procedimiento general C: Síntesis de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-2-(alquilamino)etanosulfonamida:

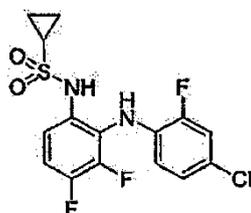
15

Se añadió cloruro de 2-cloro-etanosulfonilo (0,1 ml, 1 mmol) a una disolución de 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina (0,364 g, 1 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después se trató con una amina en exceso (10 eq) en disolución o como un líquido neto. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (10 ml). Se lavó de manera secuencial la capa orgánica con HCl dil. (2x20 ml, 2 N) y disolución saturada de NaHCO₃ (2x10 ml). Después se secó (MgSO₄) la capa de CH₂Cl₂ y se evaporó para obtener el producto bruto. Se purificó el producto impuro en condiciones de HPLC preparativa para obtener los productos brutos con rendimiento del 50-60%.

20

Ejemplo 19

N-(2-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida:



25

Véase el Ejemplo 1. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,95 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,3 (t, 1H), 6,6-7,4 (m, 5H); *m/z* = 375 [M-1].

Ejemplo 20

30 N-(3,4-difluoro-2-(4-yodo-2-metilfenilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida:

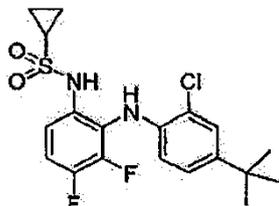


Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,80-1,0 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 2,4-2,5 (m, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,2 (dd, 1H), 6,4 (s, 1H), 7,1 (q, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5 (s, 1H); $m/z = 463$ [M-1].

Ejemplo 21

N-(2-(4-terc-butil-2-clorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida:

5

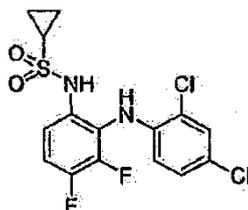


10 Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,9-1,0 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 2H), 1,3 (s, 9H), 2,4-2,5 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,3 (dd, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H); $m/z = 413$ [M-1].

Ejemplo 22

N-(2-(2,4-diclorofenilamino)-3,4-difluorofenil)ciclopropanosulfonamida:

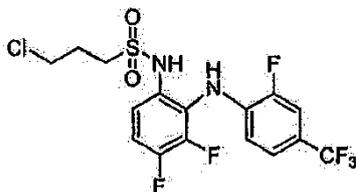
15



Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,9-1,0 (m, 2H), 1,05-1,20 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,3 (dd, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H); $m/z = 392$ [M-1].

Ejemplo 23

20 3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propano-1-sulfonamida:

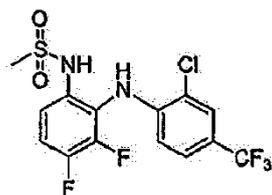


25 Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,26 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,0$ y $17,7$ Hz, 1H), 6,78 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 6,50 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,00 (br d, D_2O intercambiable, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 6,0$ y $6,3$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 7,2$ y $7,8$ Hz, 2H), 2,26 (quintete, 2H); $m/z = 445$ [M-1].

Ejemplo 24

N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)metanosulfonamida:

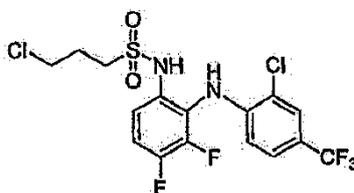
30



5 Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 9,3$ y 17,4 Hz, 1H), 6,90 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 6,45 (dd, $J = 1,5$ y 8,4 Hz, 1H), 6,39 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 3,02 (s, 3H); $m/z = 399$ [M-1].

Ejemplo 25

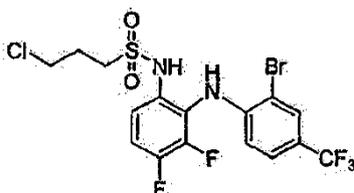
3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-cloro-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propano-1-sulfonamida:



10 Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 9,0$ y 17,4 Hz, 1H), 6,91 (br s, D_2O intercambiable, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,4$ y 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, D_2O intercambiable, 1H), 3,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 7,5$ y 7,8 Hz, 2H), 2,27 (quintete, 2H); $m/z = 462$ [M-1].

15 Ejemplo 26

3-Cloro-N-(3,4-difluoro-2-(2-bromo-4-trifluorometil)fenilamino)fenil)propano-1-sulfonamida:

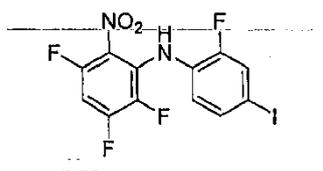


20 Véase el Ejemplo 1. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 9,0$ y 17,7 Hz, 1H), 6,62 (a s, D_2O intercambiable, 1H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,23 (s, D_2O intercambiable, 1H), 3,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,28 (quintete, 2H); $m/z = 506$ [M-1].

Ejemplo 27

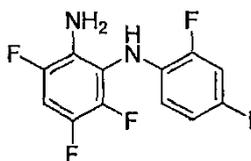
25 Ácido ciclopropanosulfónico (3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil)-amida:

Etapa A (2-Fluoro-4-yodo-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina:



Se enfrió una disolución agitada de 2-fluoro-4-yodoanilina (3,64 g, 15,37 mmoles) en THF seco (100 ml) en nitrógeno a -78°C y se añadió lentamente una disolución de hexametildisilazida de litio 1,0 M ($\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$) "LHMDS" (15,37 ml, 15,37 mmoles). Se mantuvo con agitación la mezcla de reacción a -78°C durante otra hora y después se añadió 2,3,4,6-tetrafluoronitrobenceno. Se dejó que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó con agitación durante otras 16 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se purificó además por cromatografía de columna para proporcionar sólido amarillo (3,75 g de rendimiento: 59,24%). $M\text{-H}^+$: 410,9. RMN de ^1H (DMSO, 300 MHz): 6,85 (t, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,62 (m, 2H); 8,78 (s, 1H).

10 Etapa B 3,4,6-Trifluoro- N^2 -(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-benceno-1,2-diamina:



15 A la disolución agitada de (2-fluoro-4-yodo-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina **3** (5,2 g, 12,62 mmoles) en EtOH (200 ml), se añadió cloruro de amonio (10,12 g, 189,3 mmoles) y polvo de hierro (10,57 g, 189,3 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción hirviendo a reflujo durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró sobre celite y se concentró a sequedad. Se llevó el residuo obtenido a EtOAc y se lavó con agua. Se secó la capa de EtOAc sobre sulfato de sodio y se purificó además por cristalización de EtOH para proporcionar sólido blanco ligeramente oscurecido (3,2 g de rendimiento: 66,39%). $M\text{-H}^+$: 381,1. RMN de ^1H (DMSO, 300 MHz): 5,0 (s, 2H); 6,2 (t, 1H); 7,2 - 7,3 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,5 (d, 1H).

20

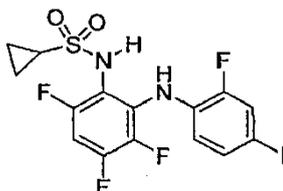
Etapa C: 4,6,7-Trifluoro-1-(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-1,3,-dihidrobenzoimidazol-2-ona:



25 A la disolución agitada de 3,4,6-trifluoro- N^2 -(2-Fluoro-4-yodo-fenil)-benceno-1,2-diamina **3** (0,285 g, 0,74 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,125 g, 0,75 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas cuando precipitó producto. Se filtró el sólido blanco y se usó sin purificación adicional. (0,2 g, rendimiento: 65,85%); $m/z = 407$ [M-1].

30

Etapa D/E: (3,4,6-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico:



35 Se enfrió una disolución agitada de 4,6,7-trifluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-1,3,-dihidrobenzimidazol-2-ona (0,2 g, 0,41 mmoles) en THF seco (4 ml) en nitrógeno a -78°C y se añadió lentamente una disolución de LHMDS 1,0 M (0,41 ml, 0,41 mmoles). (2 ml) seguido por adición de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,050 ml, 0,49 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró a sequedad y se llevó a EtOAc. Se lavó el EtOAc con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. Se llevó

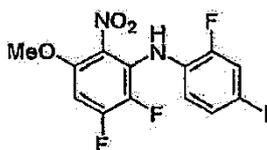
40

el residuo obtenido 1-ciclopropanosulfonyl-4,5,7-trifluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona **5** a dioxano (2 ml) y a esto se añadió NaOH 1,0 N (0,5 ml) y se mantuvo con agitación a 50°C de ambiente durante 16 horas. TLC indicó reacción incompleta, se purificó el producto por HPLC para proporcionar sólido blanco ligeramente oscurecido (4,4 mg) $M+H^+$: 484,7, $M-H^+$: 486,7. RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): 0,9-1,1 (m, 2H); 1,1-1,2 (m, 2H); 2,45-2,55 (m, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,44-6,54 (m, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,4-7,7 (d, 1H); 7,38-7,44 (dd, 1H); $m/z = 485 [M-1]^-$.

Ejemplo 28

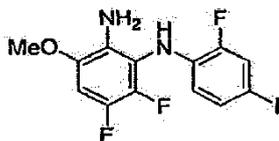
N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-yodofenilamino)-6-etoxifenil)ciclopropanosulfonamida:

Etapa A: (2,3-Difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-amina:



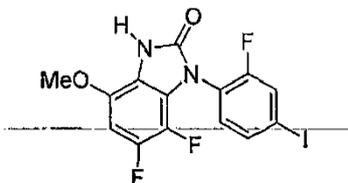
Se enfrió una disolución agitada de (2-fluoro-4-yodo-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina (1,23 g, 3 mmoles) en THF seco (25 ml) en nitrógeno a -78°C y se añadió una disolución de NaOMe al 25% (0,68 ml, 0,3 mmoles) lentamente. Se dejó que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó con agitación durante otras 16 horas. TLC indicó reacción incompleta. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se purificó además por cromatografía de columna para proporcionar sólido amarillo (0,6 g, rendimiento: 47,6%). $m/z = 424 [M=H]^+$.

Etapa B: 5,6-Difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina:



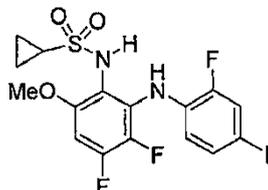
A la disolución agitada de (2,3-difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-(2-fluoro-4-yodofenil)-amina (0,57 g, 1,34 mmoles) en EtOH (20 ml), se añadió cloruro de amonio (1,18 g, 20,16 mmoles) y polvo de hierro (1,15 g, 21,44 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción hirviendo a reflujo durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró sobre celite y se concentró a sequedad. Se llevó el residuo obtenido a EtOAc y se lavó con agua. Se secó la capa de EtOAc sobre sulfato de sodio y se purificó además por cristalización de EtOH para proporcionar sólido blanco ligeramente oscurecido (0,47 g, rendimiento: 90,3%). $M-H^+$: 393,2. RMN de 1H (DMSO, 300 MHz): 3,76 (s, 3H); 6,1 (t, 1H); 6,8 - 7,0 (m, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,42 (d, 1H).

Etapa C: 6,7-Difluoro-1-(4-fluoro-2-yodofenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:



A la disolución agitada de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (0,17 g, 0,43 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), se añadió 1,1'-Carbonildiimidazol (0,085 g, 0,53 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas cuando precipitó el producto. Se filtró el sólido blanco y se usó sin purificación adicional. (0,089 g); $m/z = 419 [M-1]^-$.

Etapa D/F: N-(3,4-difluoro-2-(4-fluoro-2-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropanosulfonamida:



5

Se enfrió una disolución agitada de 1-(ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (0,89 g, 0,17 mmoles) en THF seco (4 ml) en nitrógeno a -78°C y se añadió lentamente una disolución de LiHMDS 1,0 M (0,17 ml, 0,17 mmoles), (2 ml) seguido por adición de Cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,021 ml, 0,21 mmoles). Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró a sequedad y se llevó a EtOAc. Se lavó el EtOAc con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. Se llevó el 1-(ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona resultante a dioxano (2 ml) y a esto se añadió NaOH 1,0 N (0,5 ml) y se mantuvo con agitación a 50°C ambientales durante 16 horas. TLC indicó reacción incompleta, se purificó el producto por HPLC para proporcionar sólido blanco ligeramente oscurecido (2,5 mg) $M+H^{+}$: 484,7, $M-H^{+}$: 497,3. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 0,85 - 0,95 (m, 2H); 1,05 - 1,15 (m, 2H); 2,4-2,5 (m, 1H); 3,9 (s, 3H); 6,1 (s, 1H); 6,4-6,6 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,35 - 7,4 (dd, 1H); $m/z = 497$ [M-1].

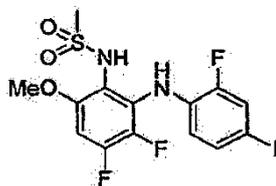
10

15

Ejemplo 29

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metoxi-fenil)-amida del ácido metilsulfónico:

20



25

30

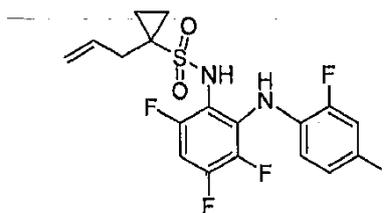
Se añadió lentamente una disolución agitada de 5,6-difluoro-N1-(4-fluoro-2-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (0,150 g, 0,38 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (4 ml), TEA (264 ml, 1,9 mmoles) y Cloruro de metanosulfonilo. Se mantuvo con agitación esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, TLC indicó reacción incompleta junto con material de partida se observaron dos productos. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad, se purificó el producto por cromatografía de columna. Se encontró que el producto minoritario era el compuesto esperado (6,4 mg). $M-H^{+}$: 471,5. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 3,9 (s, 3H); 6,05 (s, 1H); 6,4-6,5 (m, 1H); 6,5-6,6 (m, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,35-7,4 (d, 1H); $m/z = 471$ [M-1].

Ejemplo 30

[3,4,6-trifluoro-2-(4-fluoro-2-yodo-fenilamino)-fenil]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico:

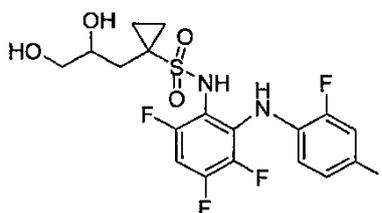
Etapa A: [3,4,6-Trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico:

35



5 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo con 3,5,6-trifluoro- N^1 -(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina para obtener el producto del título. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,41 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,18 (d, 2H), 2,76 (d, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,872 (m, 2H).

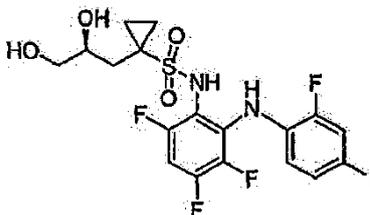
Etapa B: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:



10 Se disolvió [3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-fenil]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (110 mg, 0,21 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (24,6 mg, 0,21 mmoles) en THF (8 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,021 mmoles, 0,153 ml, 4% en H_2O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/ MeOH) para obtener el producto del título (0,89 g, 75%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,39 (dd, $J = 1,5$ y $10,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 3,7$ y $11,4$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 6,7$ y $11,2$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 10,0$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (m, 2H); $m/z = 559$ [$\text{M}-1$].

Ejemplo 31

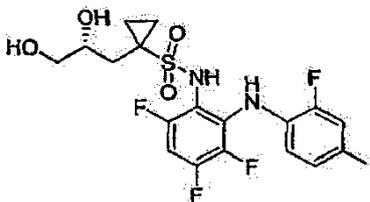
(S)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:



25 Se obtuvo el isómero S puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 34). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,39 (dd, $J = 1,5$ y $10,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 3,7$ y $11,4$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 6,7$ y $11,2$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 10,0$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (m, 2H); $m/z = 559$ [$\text{M}-1$].

Ejemplo 32

(R)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

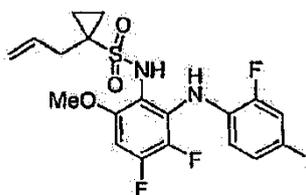


- 5 Se obtuvo el isómero R puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 31). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,39 (dd, $J = 1,5$ y $10,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 3,7$ y $11,4$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 6,7$ y $11,2$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 10,0$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (m, 2H); $m/z = 559$ [$\text{M}-1$].

Ejemplo 33

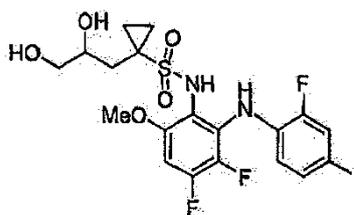
- 10 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapas A: 1-Alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropano-1-sulfonamida



- 15 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina para obtener el producto del título. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,417 (dd, 1H), 7,309 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,427 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,668 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,75 (d, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,767 (m, 2H).

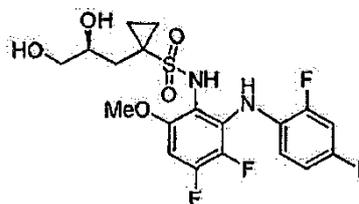
- 20 Etapas B: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida



- 25 Se disolvieron 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropano-1-sulfonamida (97 mg, 0,18 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (21 mg, 0,18 mmoles) en THF (8 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,018 mmoles), 0,13 ml, 4% en H_2O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/MeOH) para obtener el producto del título (0,80 g, 78%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38 (dd, $J = 1,7$ y $10,3$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 6,8$ y $11,4$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (dd, $J = 3,7$ y $11,1$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 6,4$ y $11,1$ Hz, 1H), 2,3 (dd, $J = 9,7$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,77 (dd, $J = 1,9$ y $16,0$ Hz, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,86 (m, 2H); $m/z = 571$ [$\text{M}-1$].

Ejemplo 34

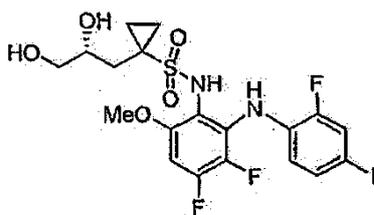
- 35 (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:



5 Se obtuvo el isómero S puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 37). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38 (dd, $J = 1,7$ y $10,3$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 6,8$ y $11,4$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (dd, $J = 3,7$ y $11,1$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 6,4$ y $11,1$ Hz, 1H), 2,3 (dd, $J = 9,7$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,77 (dd, $J = 1,9$ y $16,0$ Hz, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,86 (m, 2H); $m/z = 571$ [M-1].

Ejemplo 35

(R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

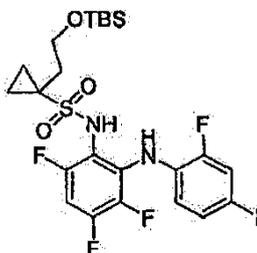


15 Se obtuvo el isómero R puro por separación por HPLC quiral de la mezcla racémica (ejemplo 37). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38 (dd, $J = 1,7$ y $10,3$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 6,8$ y $11,4$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (dd, $J = 3,7$ y $11,1$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 6,4$ y $11,1$ Hz, 1H), 2,3 (dd, $J = 9,7$ y $16,1$ Hz, 1H), 1,77 (dd, $J = 1,9$ y $16,0$ Hz, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,86 (m, 2H); $m/z = 571$ [M-1].

Ejemplo 36

1-(2-hidroxietyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

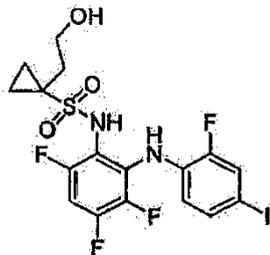
25 Etapa A: 1-(2-Hidroxietyl)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida protegida con TBS:



30 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar el cloruro de sulfonilo preparado en la etapa C del ejemplo 16 con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-fluorobenceno-1,2-diamina para obtener el producto del título. Rendimiento: 13%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ (s, 1H, a), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,27-7,25 (d, 1H), 6,94 (s, 1H, br), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,46-6,44 (m, 1H), 3,90-3,88 (t, 2H), 2,12-2,10 (t, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,91-0,89 (m,

2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); $m/z = 643$ [M-1].

Etapa B: 1-(2-Hidroxietil)-N-(3,4,6-trifluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:



5

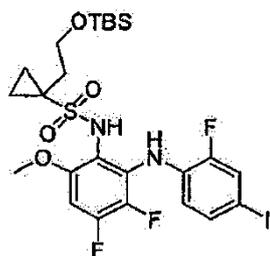
El mismo procedimiento que en la etapa E, ejemplo: 16. Rendimiento: 100%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51$ (s, 1H, br), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,27-7,25 (d, 1H), 6,94 (s, 1H, br), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,46-6,44 (m, 1H), 3,90-3,88 (t, 2H), 2,12-2,10 (t, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,91-0,89 (m, 2H); $m/z = 529$ [M-1].

10 Ejemplo 37

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapa A: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida protegida con TBS:

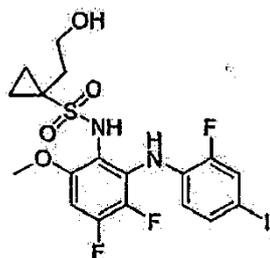
15



20 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar el cloruro de sulfonilo preparado en la etapa C del ejemplo 16 con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi-benceno-1,2-diamina para obtener el producto del título. Rendimiento: 37%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40$ -7,34 (dd, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,61 (s, 1H, br), 6,57-6,49 (dd, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 5H), 2,15-2,05 (t, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 11H), 0,05 (s, 6H); $m/z = 655$ [M-1].

Etapa B: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

25

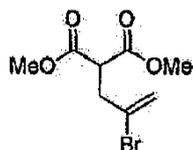


30 El mismo procedimiento que en la etapa E, ejemplo 16. Rendimiento: 100%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40$ -7,34 (dd, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,61 (s, 1H, br), 6,57-6,49 (dd, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 3,9-3,7 (m, 5H), 2,15-2,05 (t, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95-0,80 (m, 2H); $m/z = 541$ [M-1].

Ejemplo 38

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropano-1-sulfonamida:

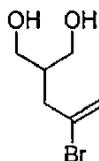
5 Etapa A: 2-(2-Bromoalil)malonato de dimetilo:



- 10 A una suspensión de hidruro de sodio (5,0 g, 125 mmoles) en HMPA (50 ml, destilado de hidruro de calcio) se añadió una disolución de malonato de dimetilo (11,7 ml, 100 mmoles) en HMPA (5 ml) a 0°C en argón. Se calentó la mezcla a 50°C y se agitó 1 hora. Después de esto, se enfrió de nuevo la disolución a 0°C y se añadió una disolución de 2,3-dibromopropeno (12,2 ml, 100 mmoles) en HMPA (5 ml) a la mezcla de reacción. A continuación, se calentó la disolución a 40°C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con HCl ac., (10%, 88 ml) y se extrajo con éter (3 x 45 ml). Se recogieron las fracciones orgánicas, se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el aceite bruto vía cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: cloroformo/hexano) para obtener el producto del título como un aceite incoloro (16,3 g, 65%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,70 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,76 (s, 6 H), 3,04 (d, J = 7,5 Hz, 2 H).

Etapa B: 2-(2-Bromoalil)propano-1,3-diol:

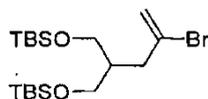
20



- 25 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,9 g, 7,65 mmoles) en dietil éter anhidro (50 ml) y se enfrió a -78°C en un baño de nieve carbónica/acetona. Se añadió después gota a gota una disolución del producto de la etapa A (0,639 g, 16,84 mmoles) en éter seco (26 ml). Después de que se añadiera el malonato, se dejó calentar la disolución a temperatura ambiente y se continuó con agitación durante 3 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con salmuera (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente a vacío para proporcionar el producto deseado (1,3 g, 86%) que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,66 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,86 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 2,51 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,40 (br s, 2 H), 2,15 (m, 1 H).

Etapa C: 2-(2-Bromoalil)propano-1,3-diol protegido con di-terc-butildimetilsililo:

35

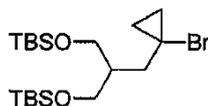


- 40 Se disolvió el producto de la etapa B (2,8 g, 14,20 mmoles) en THF anhidro (140 ml). Se añadió piridina anhidra (2,5 ml, 31,24 mmoles) y se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió triflato de terc-butildimetilsililo (7,2 ml, 31,24 mmoles) gota a gota y cuando se completó, se calentó la disolución de la reacción a 35°C. Después de agitar durante 6 días, se enfrió rápidamente la reacción con 100 ml de salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas para obtener el producto bruto (5,5 g, 91%) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,54 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 5,4, 4 H), 2,40 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 1,97 (m, 1 H), 0,85 (s, 18 H), 0,02

(s, 9 H).

Etapa D: 2-((1-Bromociclopropil)metil)propano-1,3-diol protegido con di-terc-butildimetilsililo:

5



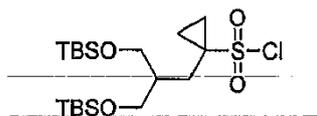
Se cargó un matraz de reacción con CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) y dietil cinc (1,0 M en hexanos, 4,65 ml, 4,65 mmoles) a 0°C . Se añadió ácido trifluoroacético (0,358 ml, 4,65 mmoles) gota a gota y se dejó agitar la disolución durante 20 minutos. Se añadió después diyodometano (0,375 ml, 4,65 mmoles) y se agitó la disolución durante otros 20 minutos. Finalmente, se añadió el producto de la **etapa C** (0,492 g, 1,16 mmoles) y se dejó que la disolución se calentara a temperatura normal, agitando durante 16 horas. Se enfrió rápidamente la reacción con NH_4Cl acuoso saturado. Se repartieron las capas y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el bruto resultante vía cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: cloroformo/hexanos) para proporcionar el producto como un aceite claro (0,280 g, 64%). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,66 (d, J = 5,4, 4 H), 2,08 (m, 1 H), 1,64 (d, J = 6,9, 2 H), 1,13 (m, 2 H), 0,88 (s, 18 H), 0,81 (m, 2 H), 0,04 (s, 9 H).

10

15

Etapa E: Cloruro de 1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropano-1-sulfonilo protegido con di-terc-butildimetilsililo:

20



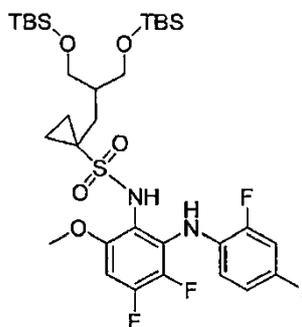
El producto de la etapa **D** (0,507 g, 1,16 mmoles) se disolvió en éter anhidro (6 ml) y se enfrió la disolución de reacción a -78°C . Después de esto, se añadió terc-butilitio (1,7 M en pentano, 1,50 ml, 2,55 mmoles) gota a gota durante 5 minutos. Después de agitación durante 0,5 horas, se transfirió el producto litiado vía cánula a una disolución agitada de cloruro de sulfurilo (0,206 ml, 2,55 mmoles) en éter seco (6 ml) a -78°C . Una vez que se completó la transferencia, se dejó que la disolución se calentara a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido blanco resultante en hexanos secos. Se filtró inmediatamente esta suspensión por celite y se retiraron todos los compuestos volátiles a vacío. Se aisló el producto bruto resultante (0,376 g, 71%) como un aceite amarillo y se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,60 (m, 4 H), 2,16 (m, 1 H), 2,03 (d, 2 H), 0,88 (s, 18 H), 0,04 (s, 9 H).

25

30

Etapa F: N-(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropano-1-sulfonamida protegida con di-terc-butildimetilsililo:

35

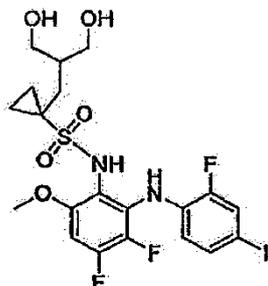


Se disolvió 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibenceno-1,2-diamina (8,8 mg, 0,022 mmoles) en piridina anhidra (0,5 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió el producto de la etapa E (20,5 mg, 0,045 mmoles), disuelto en piridina seca (0,5 ml), al matraz de reacción y se calentó la mezcla a 80°C durante 21 horas. Se retiró el

disolvente a vacío y se purificó el bruto resultante vía cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,75 mg, 15%). m/z 813,5 (M-1).

Etapa G: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)ciclopropano-1-sulfonamida:

5



Se disolvió el producto de la etapa F (27,9 mg, 0,0342 mmoles) en THF (1 ml) y se trató con HCl acuoso (1,2 N, 0,2 ml) a 0°C. Se agitó la disolución resultante durante 4 horas. Después de esto, se enfrió rápidamente la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se purificó el bruto resultante vía cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: metanol/cloroformo) seguido por purificación LC-MS para proporcionar el compuesto del título (11,8 mg, 59%). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,32 (dd, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,76 (dd, 1 H), 6,33 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,52 (d, 4 H), 2,01 (m, 1 H), 1,88 (d, 2 H), 1,07 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H). m/z 585,3 (M-1).

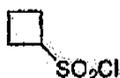
15

Ejemplo 39

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclobutanosulfonamida:

Etapa A: Cloruro de ciclobutanosulfonilo:

20



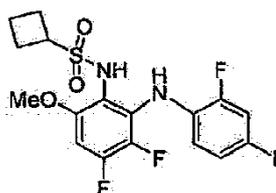
25

30

A una suspensión de limaduras de Mg (0,790 g, 32,5 mmoles) en 20 ml de dietil éter anhidro se añadió una disolución de bromuro de ciclobutilo (1,8 ml, 2,5722 g, 19,1 mmoles) en 20 ml de dietil éter en pequeñas porciones con fuerte agitación. Después de que hubo cesado la reacción exotérmica inicial, se calentó más la mezcla a la temperatura de reflujo durante 30 min. Se dejó enfriar la suspensión a temperatura ambiente y se añadió el sobrenadante en pequeñas porciones a una disolución enfriada con hielo de cloruro de sulfurilo (4,6 ml, 7,728 g, 57,2 mmoles) en 30 ml de DCM anhidro. Después de adición completa, se calentó la suspensión a temperatura ambiente y se retiraron los compuestos volátiles a vacío. Se secó el residuo en vacío de bomba de aceite durante 15 min, después se extrajo con hexano (150 ml). Se filtró la suspensión de hexano y se retiró el hexano a vacío para proporcionar el producto bruto como aceite púrpura oscuro que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. Aún queda algo de bromuro de ciclopropilo no reaccionado. Rendimiento bruto: 1,1 g (38%).

Etapa B: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclobutanosulfonamida.

35

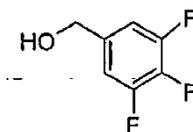


Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar el cloruro de ciclobutilsulfonilo preparado en la etapa anterior con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi-benceno-1,2-diamina para obtener el producto del título. Rendimiento: 75%. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,44 (s, 1H, br), 7,41-7,36 (dd, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,54-6,38 (m, 2H), 5,90 (s, 1H, br), 3,85-3,75 (m, 5H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 2H); m/z = 511 [M-1].

Ejemplo 40

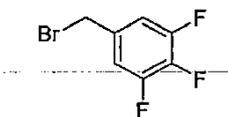
N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metilfenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapa A: (3,4,5-Trifluorofenil)metanol:



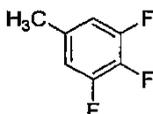
A una disolución enfriada (-5°C) de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (7,0 g, 43,75 mmoles) en una mezcla (50 ml, 9:1) de THF y NaBH_4 acuoso (1,662 g, 43,75 mmoles) se añadió lentamente en porciones durante un periodo de 30 min. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante un periodo de 2 h y se vertió cuidadosamente en HCl dil., enfriado con hielo (200 ml, 1 N). Se extrajo la capa oleosa en CH_2Cl_2 (250 ml) y se lavó la capa orgánica con agua (200 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto bruto (7,08 g, cuantitativo) obtenido se llevó adelante sin más purificación.

Etapa B: 5-(Bromometil)-1,2,3-trifluorobenceno:



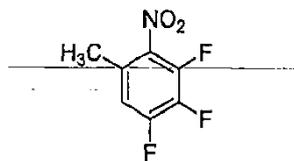
A una disolución del (3,4,5-Trifluorofenil)metanol (40 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 ml), se añadió lentamente una disolución de bromuro de tionilo (6,16 ml, 80 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en agua con hielo (200 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con NaHCO_3 saturado (2x200 ml), agua (200 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó para obtener el correspondiente compuesto de bromo como un aceite amarillo pálido con rendimiento cuantitativo. Se llevó adelante el producto bruto para la siguiente reacción sin más purificación.

Etapa C: 1,2,3-Trifluoro-5-metilbenceno:



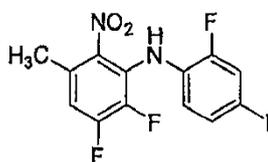
Se mezcló el compuesto de bromo anterior (40 mmoles) con trietilsilano (48 mmoles) y se trató la mezcla de reacción con PdCl_2 sólido (4 mmoles) en pequeñas porciones. Después de unos minutos resultó una reacción exotérmica vigorosa y se calentó cuidadosamente para hacer hervir a reflujo el contenido del matraz poniendo un condensador de reflujo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h adicionales y se dejó que el contenido se sedimentara sobre 16 h. Después se decantó cuidadosamente el producto líquido bruto y se llevó a la siguiente reacción sin más purificación. Se asumió que la reacción procedía con rendimiento cuantitativo.

Etapa D: 1,2,3-Trifluoro-5-metil-4-nitrobenceno:



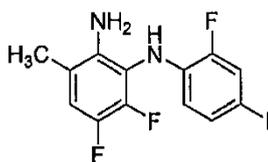
- 5 Se añadió 1,2,3-trifluoro-5-metil-benceno (40 mmoles) a H₂SO₄ conc., (50 ml) a 0-5°C. Después se trató lentamente la mezcla de reacción con HNO₃ conc., (3,39 ml, 48,44 mmoles, 90%) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió sobre hielo (300 g) y se extrajo la capa oleosa con CH₂Cl₂ (2x125 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2x200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó sobre cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para obtener el producto del título (6,5 g, 85%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (septete, 1H), 2,39 (s, 3H). RMN de ¹⁹F (CDCl₃): δ -128,18; -141,50;-159,05.

Etapa E: 2,3-Difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-6-nitroanilina:



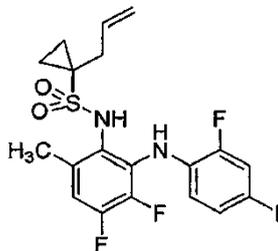
- 15 Se hizo reaccionar 2-fluoro-4-yodoanilina y 1,2,3-trifluoro-5-metil-4-nitrobenzoceno usando la condición descrita en el Ejemplo 1 (Etapa A) para formar el compuesto del título. M-H⁺: 407,9

Etapa F: 5,6-Difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-benceno-1,2-diamina:



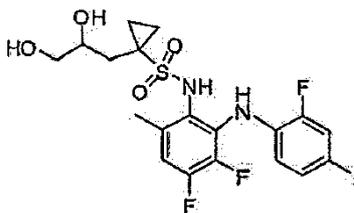
- 20 Se redujo 2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-6-nitroanilina usando la condición descrita en el Ejemplo 1 (etapa B) para formar el compuesto del título. M-H⁺: 377,4

Etapa G: 1-Alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metilfenil)ciclopropano-1-sulfonamida:



- 30 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (142 mg, 0,4 mmoles) con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilbenceno-1,2-diamina (150 mg, 0,4 mmoles) para obtener el producto del título (100 mg, 47%); *m/z* = 521 [M-1].

Etapa H: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metilfenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

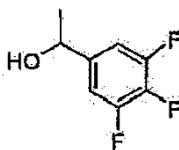


- 5 Se disolvió 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metilfenil)ciclopropano-1-sulfonamida (150 mg, 0,29 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (33 mg, 0,29 mmoles) en THF (5 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,029 mmoles, 0,18 ml, 4% en H₂O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/ MeOH) para obtener el
- 10 producto del título (0,110 g, 68%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,07 (m, 1H), 6,97 (br m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,60 (br m, 2H), 3,98 (br m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (dd, J = 9,9 y 15,6 Hz, 1H), 2,01 (br t, 1H), 2,31 (dd, J = 9,9 y 15,6 Hz, 1H), 1,66 (dd, J = 2,1 y 15,9 Hz, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 41

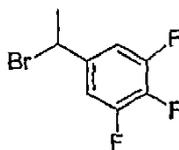
1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(6-etil-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

- 15 Etapa A: 1-(3,4,5-Trifluorofenil)etanol:



- 20 Se añadió lentamente una disolución etérea (17,41 ml, 52,24 mmoles, 3 M) de MeMgBr a -78°C a una disolución de 3,4,5-trifluorobenzaldehído (6,96 g, 43,53 mmoles) en THF (125 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y se enfrió (0°C) y se enfrió rápidamente, de manera secuencial, con acetato de etilo en exceso (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió MgSO₄ anhidro en exceso (5 g) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión sobre celite y se lavaron los sólidos con acetato de etilo (2x25 ml). Se evaporó el líquido filtrado combinado para obtener el producto con rendimiento cuantitativo (7,65 g).

- 25 Etapa B: 5-(1-Bromoetil)-1,2,3-trifluorobenceno:



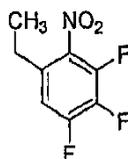
- 30 A una disolución del 1-(3,4,5-Trifluorofenil)etanol: (7,65 g, 43,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (250 ml), se añadió lentamente una disolución de bromuro de tionilo (18,1 g, 87 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en agua con hielo (200 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x200 ml), agua (200 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el correspondiente compuesto de bromo como un aceite amarillo pálido con rendimiento cuantitativo (10,4 g). Se llevó el producto bruto a la siguiente reacción sin más purificación.

- 35 Etapa C: 5-Etil-1,2,3-trifluorobenceno:



El compuesto de bromo anterior (9,65 g, 40,4 mmoles) se mezcló con trietilsilano (41 mmoles) y se trató la mezcla de reacción con PdCl₂ sólido (177 mg, 4 mmoles) en pequeñas porciones. Después de unos minutos resultó una reacción exotérmica vigorosa y se calentó cuidadosamente para hacer hervir a reflujo el contenido del matraz poniendo un condensador de reflujo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h adicionales y se dejó que sedimentara el contenido durante 16 h. Después se decantó cuidadosamente el producto líquido bruto y se llevó a la siguiente reacción sin más purificación. Se asumió que la reacción transcurría con rendimiento cuantitativo.

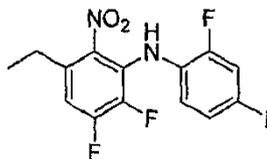
10 Etapa D: 1-Etil-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenzeno:



15 Se añadió 1,2,3-trifluoro-5-metilbenzeno (6,46 g, 40,4 mmoles) a H₂SO₄ conc., (50 ml) a 0-5°C. Después se trató lentamente la mezcla de reacción con HNO₃ conc., (3,39 ml, 48,44 mmoles, 90%) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20° C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió sobre hielo (300 g) y se extrajo la capa oleosa con CH₂Cl₂ (2x125 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2x200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó sobre cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para obtener el producto del título (6,6 g, 79%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,98 (septete, 1H), 2,68 (q, 2H), 1,26 (t, J = 7,8 y 7,2 Hz, 3H).

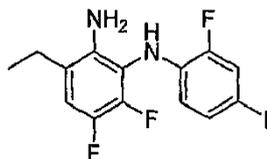
20

Etapa E: 3-Etil-5,6-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-nitroanilina:



25 Se hizo reaccionar 2-fluoro-4-yodoanilina (2,05 g, 10 mmoles) y 1-etil-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenzeno (2,37 g, 10 mmoles) usando la condición descrita en el ejemplo 1 (Etapa A) para formar el compuesto del título (2,47 g, 60%); *m/z* = 407 [M-1].

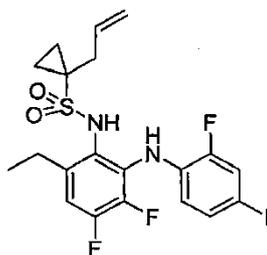
Etapa F: 3-Etil-5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina:



30 Se redujo 1,2,3-trifluoro-5-metil-4-nitrobenzeno (2,47 g, 5,85 mmoles) usando la condición descrita en el ejemplo 1 (Etapa B) para formar el compuesto del título. M-H⁺: 393

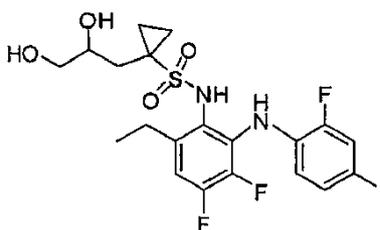
Etapa-G: 1-Alil-N-(6-etil-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

35



5 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (230 mg, 1,27 mmoles) con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-benceno-1,2-diamina (100 mg, 0,255 mmoles) para obtener el producto del título (72 mg, 53%); $m/z = 535$ [M-1].

Etapas H: 1-(2,3-Dihidroxiopropil)-N-(6-etil-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:

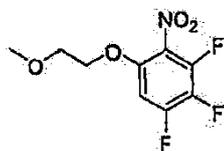


10 Se disolvió 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metilfenil)ciclopropano-1-sulfonamida (70 mg, 0,13 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (15 mg, 0,13 mmoles) en THF (2 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,013 mmoles, 0,075 ml, 4% en H₂O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/ MeOH) para obtener el producto del título. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (dd, $J = 2,1$ y 10,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12 (br s, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,1$ y 10,8 Hz, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,36 (dt, $J = 4,8$; 8,7 y 13,5 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 3,6$ y 10,5 Hz, 1H), 3,47 (br m, 2H), 2,81 (q, 2H), 2,40 (dd, $J = 10,2$ y 15,9 Hz, 1H), 1,73 (br m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 0,94 (m, 2H).

Ejemplo 42

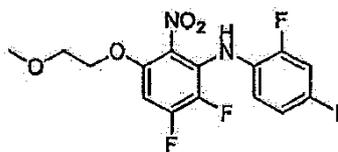
20 N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapas A: 1,2,3-Trifluoro-5-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenzoceno:



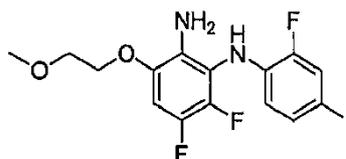
25 A una mezcla de 3,4,5-trifluoro-2-nitrofenol (1,93, 10 mmoles), Ph₃P (3,93 g, 15 mmoles) y 2-metoxi-etanol (1,18 ml, 15 mmoles) en THF anhidro (25 ml) se añadió una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,91 ml, 15 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó la capa orgánica con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el residuo obtenido sobre cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice para obtener el producto del título con rendimiento del 68% (1,70 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,78 (ddd, $J = 2,4$; 6,0; 11:7 Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H).

Etapas B: 2,3-Difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-(2-metoxietoxi)-6-nitroanilina:



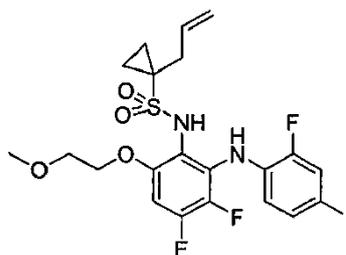
5 Se hizo reaccionar 2-fluoro-4-yodoanilina (1,6 g, 6,8 mmoles) y 1,2,3-trifluoro-5-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenzoceno (1,7 g, 6,8 mmoles) usando la condición descrita en el Ejemplo 1 (Etapa A) para formar el compuesto del título (1,02 g, 32 %); $m/z = 467$ [M-1].

Etapa C: 5,6-Difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(2-metoxietoxi)benceno-1,2-diamina:



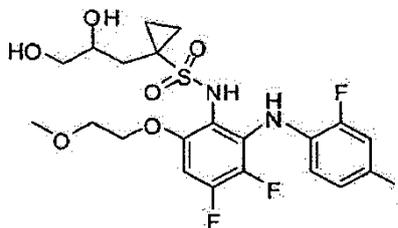
10 Se redujo 2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-(2-metoxietoxi)-6-nitroanilina (1,017 g, 2,17 mmoles) usando la condición descrita en el Ejemplo 1 (Etapa B) para formar el compuesto del título; $m/z = 337$ [M-1].

Etapa D: 1-Alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilaminol)-6-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida:



15 Según el procedimiento general B, se hizo reaccionar cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (450 mg, 2,5 mmoles) con 5,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(2-metoxietoxi)benceno-1,2-diamina (219 mg, 2,5 mmoles) para obtener el producto del título (230 mg, 78%); $m/z = 581$ [M-1].

20 Etapa E: N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida:

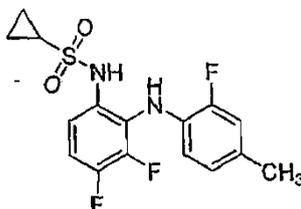


25 Se disolvió 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropano-1-sulfonamida (230 mg, 0,395 mmoles) y N-óxido de 4-metilmorfolina (46 mg, 0,395 mmoles) en THF (2 ml). Se añadió tetróxido de osmio a temperatura ambiente (0,039 mmoles, 0,25 ml, 4% en H₂O) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo sobre cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: EtOAc/ MeOH) para
30 (dd, $J = 6,9$ y $11,4$ Hz, 1H), 6,40 (dt, $J = 5,7$; 7,5 y 12,9 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (dd, $J = 3,6$ y $11,1$ Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,36 (dd, $J = 9,6$ y $15,9$ Hz, 1H), 1,78 (dd, $J = 2,4$ y $15,6$ Hz, 1H),

1,45-1,25 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 43

N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)fenil)ciclopropanosulfonamida;



5

Procedimiento general D: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,38-7,36 (m, 1H), 7,06-7,03 (q, 1H), 6,92-6,90 (1H), 6,73-6,72 (d, 1H), 6,63 (s, 1H, br), 6,37-6,33 (t, 1H), 5,54 (s, 1H, br), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,14-1,11 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H); m/z = 355 $[\text{M}-1]^-$.

- 10 En el caso de que se hayan resuelto mezclas racémicas de compuestos quirales en enantiómeros separados, la expresión "sustancialmente libre" del epímero, como se usa en la presente memoria, significa un exceso enantiomérico de al menos 90%.

Actividad biológica

Generación de datos de IC50

- 15 Materiales y preparación de reactivos: Se subclonaron GST-MEK1 humanas y el alelo constitutivamente activo GST-MEK1^{CA} (que alberga las mutaciones Ser218Asp y Ser222Asp) en el vector de expresión de levaduras pGEM4Z (Promega, Madison, WI) a partir del ADNc MEK1 humano de cepa natural. Se expresó GST-MEK1^{CA} en *Escherichia coli* y se purificó parcialmente usando resina de afinidad Glutathione Sepharose 4B (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Se subclonó el alelo ERK2 a partir de ADNc MAPK2/Erk2 (cepa natural) en pUSEamp (Upstate Biotechnology, Inc., Waltham, MA) en el vector pET21a (Novagen, Madison, WI) dando como resultado un alelo ERK2 de ratón marcado con histidina N-terminal. Se expresó ERK2 y se purificó para homogeneidad [Zhang, 1.993 #33]. Se adquirió proteína básica de la mielina (MBP, por sus siglas en inglés) en Gibco BRL (Rockville, MD). La adenosina 5'-trifosfato EasyTides (ATP) ($[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$) (NEN Perkin Elmer, Wellesley, MA) fue la fuente de radioetiqueta para todas las reacciones de la cinasa. Se adquirieron Raf-1 activada (truncada) y MAPCinasa 2/ERK2 activada en Upstate, Inc. (Lake Placid, NY). Se adquirieron geles Prefabricados Criterion al 4-20% en Bio-Rad (Hercules, CA).

- 30 Determinación de actividad enzimática: Se diluyeron los compuestos de existencias de dimetilsulfóxido (DMSO) en 1xHMNDE (HEPES 20 mM pH 7,2; MgCl_2 1 mM, NaCl 100 mM, DTT 1,25 mM, AEDT 0,2 mM). Un ensayo de 25 microlitros típico contenía 0,002 nanomoles de MEK1^{CA}, 0,02 nanomoles de ERK2, 0,25 nanomoles de MBP, 0,25 nanomoles de ATP no etiquetado y $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ ATP 0,1 μCi . El ensayo de detección sistemática comprendía esencialmente cuatro adiciones. Se dispensaron cinco μl de compuesto diluido a placas de ensayo de 96 pozos. Después se añadieron diez μl de cóctel de enzimas x2,5 (MEK1^{CA} y ERK2 sólo) a cada pozo seguido por una preincubación durante 30 minutos a temperatura normal. Después se añadieron diez μl de cóctel de sustrato x2,5 (ATP etiquetado y no etiquetado más MBP), seguido por incubación durante 60 minutos a temperatura normal. Finalmente, se añadieron 100 μl de ácido tricloroacético al 10% (TCA) y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente para detener la reacción y precipitar los productos proteínicos radioetiquetados. Se recogieron los productos de reacción en placas de filtro de 96 pozos de fibra de vidrio prehumedecidos con agua y pirofosfato al 1%. Después se lavó la placa de filtro 5 veces con agua. Se reemplazó el agua por etanol absoluto y se dejó que la placa se secase al aire durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se aplicó de manera manual un sello posterior y se dispensaron 40 μl de cóctel de centelleo a cada pozo. Se aplicó un sello superior y se contó la placa en el TopCount durante dos segundos por pozo.

Para algunos experimentos se usó una versión truncada de MEK que requiere activación mediante Raf cinasa.

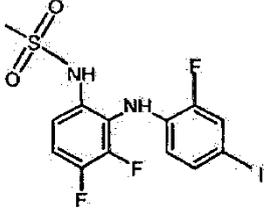
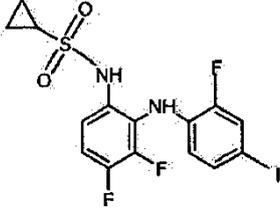
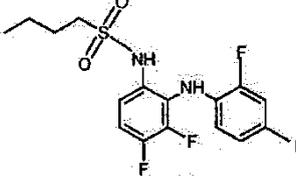
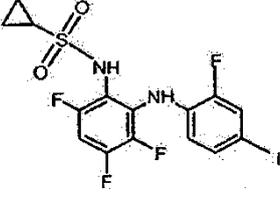
Generación de datos de EC50

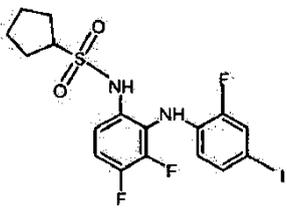
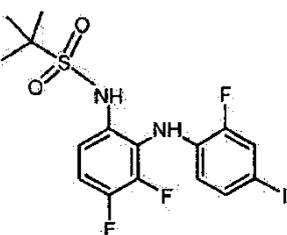
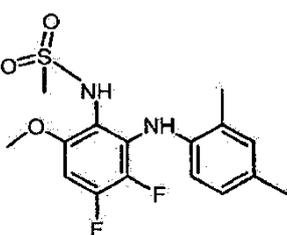
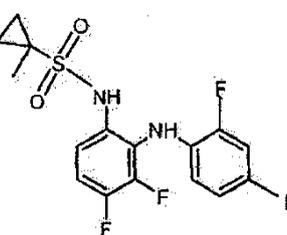
- 45 Se determinaron los efectos de los compuestos en la célula mediante ensayo de Western para ERK fosforilado. Se pusieron en placas células cancerígenas de mama MDA-MB-231 en una placa de 48 pozos a 20.000 células por pozo y se cultivaron en una incubadora de CO_2 humidificada a 37°. Al día siguiente, se retiró el medio de cultivo (DMEM + suero fetal bovino al 10%) y se reemplazó con medio de privación de alimento (DMEM + suero fetal bovino al 0,1%). Se incubaron las células en el medio de privación de alimento durante dieciséis horas y después se trató

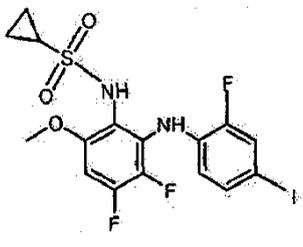
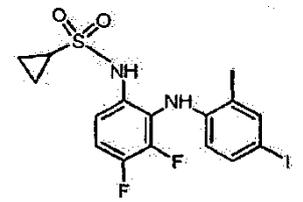
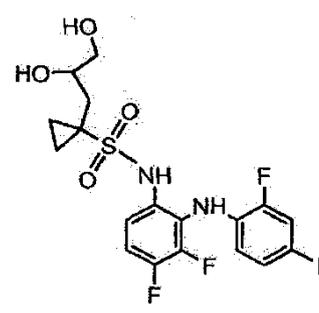
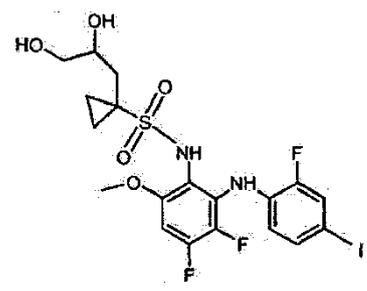
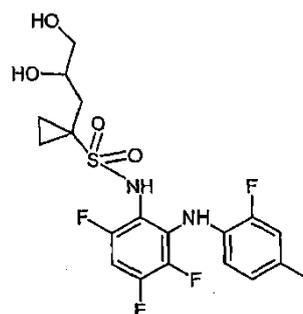
ES 2 481 402 T3

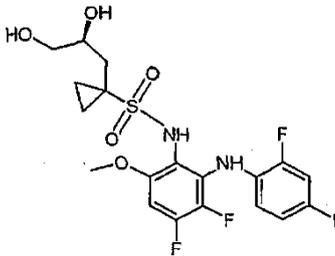
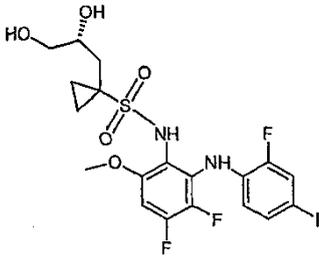
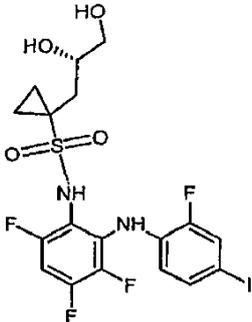
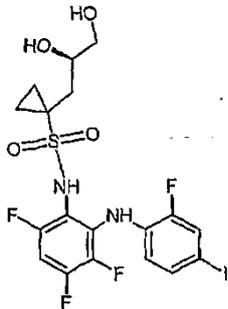
5 con una serie de concentraciones de compuesto durante treinta minutos. Después de incubación con compuesto, se estimularon las células con 100 ng/ml de EGF durante cinco minutos. Después se lisaron las células y se analizaron por ensayo Western usando un anticuerpo monoclonal elevado a ERK fosforilado. Se amplificó la señal usando un anticuerpo secundario conjugado a un colorante de IR cercano y se detectó en un escáner Licor Odyssey. Se cuantificó la intensidad de la señal y se usó este dato para generar curvas de respuesta a la dosis y cálculo de EC50.

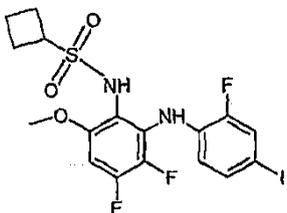
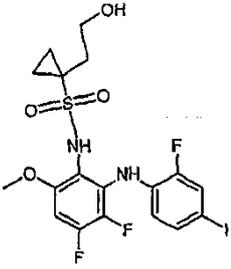
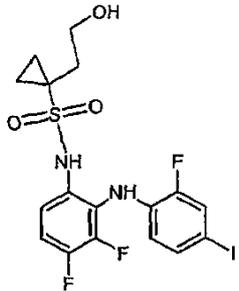
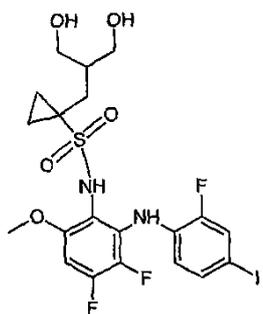
Leyenda: A, EC₅₀ = < 2,0 nM; B, EC₅₀ = 2,0-15 nM; C, EC₅₀ = 15 nM-100 nM;

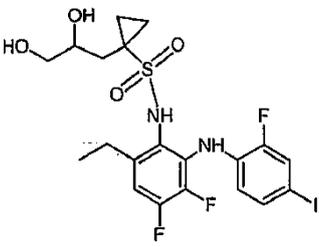
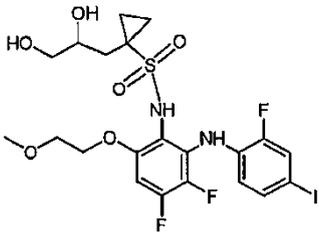
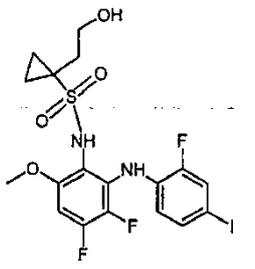
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μ M
1.000		A
1.001		A
1.002		B
1.003		C
1.004		C

(continuación)		
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μM
1.007		C
1.008		C
1.009		C
1.010		A
1.012		B

(continuación)		
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μM
1.013		B
1.017		B
1.018 (Racémico)		A
1.019 (Racémico)		A
1.020 (Racémico)		A

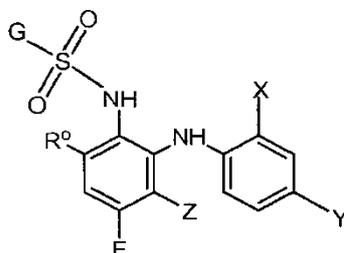
(continuación)		
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μM
1.021 (isómero R)		A
1.022 (isómero S)		B
1.023 (isómero R)		B
1.024 (isómero S)		B

(continuación)		
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μM
1.025		B
1.026		A
1.027		A
1.028		A

(continuación)		
Número del Compuesto	Estructura	ACTIVIDAD μM
1.029		C
1.030		C
1.031		A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

5

donde G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d} o R_{1e}; R^o es H, halógeno, CH₃NH-, (CH₃)₂N-, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo y trifluorometilo y dichos grupos alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₄ también sustituidos opcionalmente con OCH₃ u OCH₂CH₃; X es F, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF₃, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt o SMe, donde todos esos grupos metilo, etilo, alquilo C₁-C₃ y ciclopropilo de X e Y están sustituidos opcionalmente con OH, donde todos esos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están sustituidos opcionalmente con: halógeno, acetilo, metilo y trifluorometilo y donde todos esos grupos metilo de X e Y están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres átomos de F y Z es H o F;

10

15

donde R_{1a} es metilo, sustituido opcionalmente con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro o con OH, ciclopropoxi o alcoxi C₁-C₄, donde dicho grupo ciclopropoxi o los restos alquilo C₁-C₄ de dichos grupos alcoxi C₁-C₄ están sustituidos opcionalmente con un grupo hidroxilo o metoxi y donde todos los grupos alquilo C₂-C₄ en dicho alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos además con un segundo grupo OH;

20

R_{1b} es CH(CH₃)-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃-C₆, dichos grupos metilo, alquilo y cicloalquilo sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, OH, OCH₃ y CN;

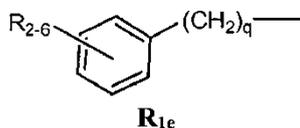
R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', donde m es 0 ó 1; donde, cuyo m es 1, n es 2 ó 3 y cuyo m es 0, n es 1 ó 2 y donde R' es alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆;

25

R_{1d} es C(A)(A')(B)- donde B, A y A' son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno o A y A', junto con el átomo de carbono a que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo uno o dos heteroátomos seleccionados, independientemente, de O, N y S y sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo y halo y

30

R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo, en que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, como se muestra a continuación:



35

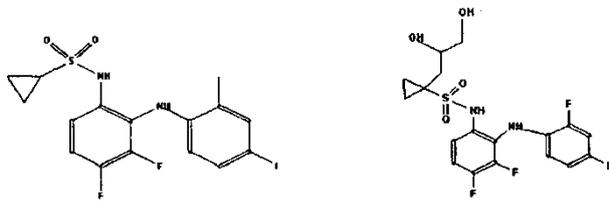
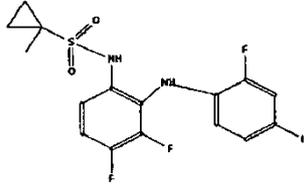
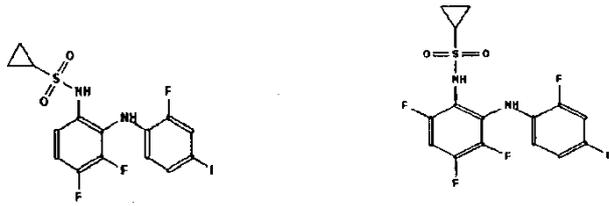
donde q es 1 ó 2, R₂, R₃ y R₄ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo y R₄ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1H-tetrazolilo, N-morfolilcarbonilamino, N-morfolilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₅ y R₆ son independientemente H, F, Cl o metilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es F, Cl o CH₃; Y es I, Br, Cl, CF₃ o alquilo C₁-C₃ y Z es H o F.

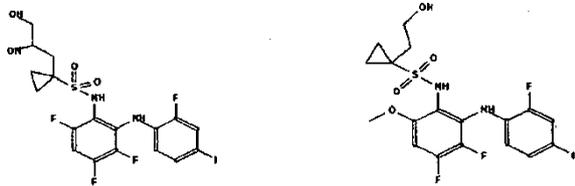
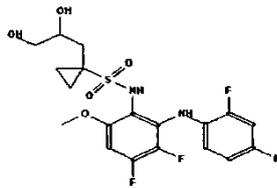
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^o es F, Cl, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, dicho grupo alquilo C₁-C₄ y el

resto alquilo C₁-C₄ de dicho grupo alcoxi C₁-C₄ sustituido opcionalmente con F, Cl, OCH₃ u OCH₂CH₃.

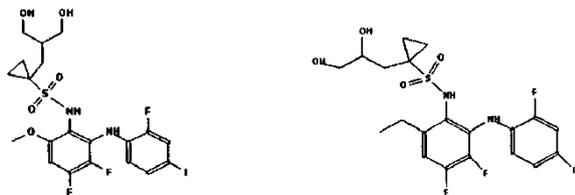
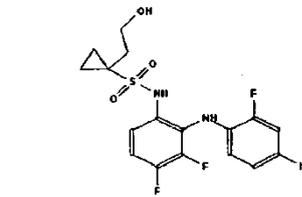
4. El compuesto de la reivindicación 2, donde R⁰ es H, F, Cl, alquilo C₁-C₄, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi.
5. El compuesto de la reivindicación 4, donde G es R_{1a} y Z es F.
6. El compuesto de la reivindicación 5, donde G es CH₃; R° es H e Y es Br, I, CF₃ o CH₃.
- 5 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde G es R_{1b}.
8. El compuesto de la reivindicación 4, donde G es R_{1b} y Z es F.
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R° es H, F u OCH₃, X es F o CH₃ e Y es Br, I o CH₃.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde G es cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido.
11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R⁰ es H.
- 10 12. El compuesto de la reivindicación 9, donde G es isopropilo o ciclopropilo.
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde G es R_{1c}.
14. El compuesto de la reivindicación 4, donde G es R_{1c}, Y es I, Br, CH₃ o CF₃ y Z es F.
15. El compuesto de la reivindicación 14, donde m es cero.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde G es R_{1d}.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R⁰ es flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, metoxi, fluorometoxi, metilamino o dimetilamino; X es F, Cl, CH₃ o mono-, di- o trifluorometilo; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri- fluorometilo y Z es H o F.
18. El compuesto de la reivindicación 16, donde R⁰ es F, Cl, metilo, etilo, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi; X es F, Cl o CH₃; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri- fluorometilo y Z es H o F.
- 20 19. El compuesto de la reivindicación 16, donde R⁰ es H; X es F, Cl, CH₃ o mono-, di- o trifluorometilo; Y es I, Br, Cl o mono-, di- o tri- fluorometilo y Z es H o F.
20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17-19, donde C(A)(A') es cicloalquilo C₁-C₆.
21. El compuesto de la reivindicación 20, donde B es H.
22. El compuesto de la reivindicación 21, donde C(A)(A') es ciclopropilo.
- 25 23. El compuesto de la reivindicación 20, donde B es metilo, sustituido opcionalmente con un grupo OH o alquilo C₂-C₄, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos OH.
24. El compuesto de la reivindicación 23, donde C(A)(A') es ciclopropilo.
25. El compuesto de la reivindicación 24, donde B es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, *n*-propilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo, isopropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo o 2-hidroximetil-3-hidroxipropilo.
- 30 26. El compuesto de la reivindicación 25, donde B es 2,3-dihidroxipropilo o 3,4-dihidroxibutilo.
27. El compuesto de la reivindicación 26, en que el carbono quiral en B está en la configuración R.
28. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 27, que está sustancialmente exento del isómero S.
- 35 29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde G es R_{1e}.
30. El compuesto de la reivindicación 29, donde q es 1.
31. El compuesto de la reivindicación 30, donde R⁰ es H, R_{4,6} son H; R₂ y R₃ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y metilsulfonilo; X es F e Y es I.
- 40 32. Un compuesto Según la reivindicación 1, que se selecciona de los compuestos a continuación.

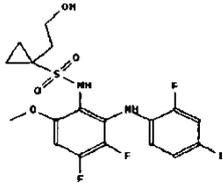
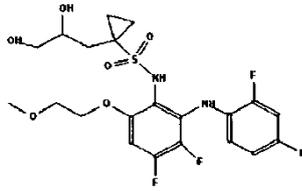


5



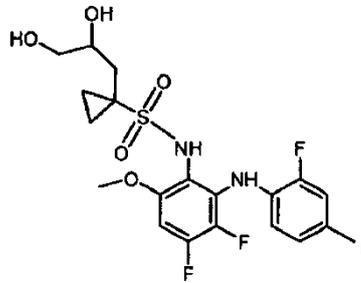
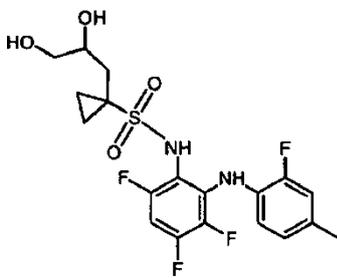
10





33. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los compuestos a continuación:

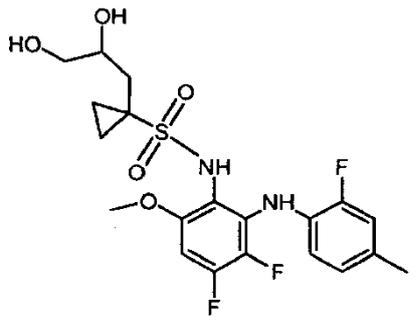
5



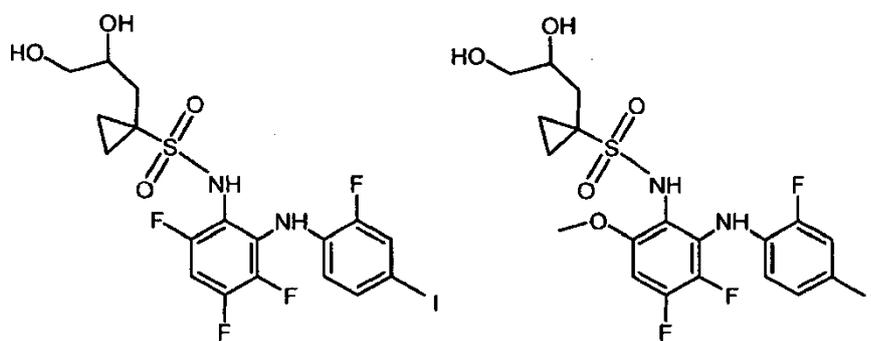
donde el carbono 2-OH está en la configuración R.

10

34. Una composición que comprende el compuesto mostrado a continuación, donde el carbono 2-OH está en la configuración R, sustancialmente exenta del isómero S.



35. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los mostrados a continuación:

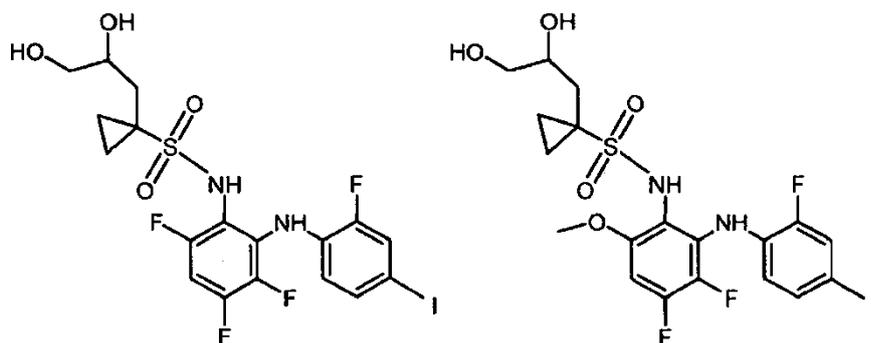


donde el compuesto es la configuración dextrorrotatoria, sustancialmente exenta del isómero levorrotatorio.

36. (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida.

5 37. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 38. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de esos a continuación o una sal, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.



39. La composición de la reivindicación 38, donde el compuesto está en la configuración R o S.

15 40. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, incluyendo un ser humano.

41. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal, éster o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o afección que se modula por la cascada MEK.

20