

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 171**

51 Int. Cl.:

C07D 263/56 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2010 E 10790407 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2509964**

54 Título: **Derivados de sulfonamidas heterocíclicas**

30 Prioridad:

08.12.2009 IN CH30192009

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

11.08.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOCK, MARK G.;
CHIKKANNA, DINESH;
MCCARTHY, CLIVE;
MOEBITZ, HENRIK;
PANDIT, CHETAN y
PODDUTOORI, RAMULU**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 484 171 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamidas heterocíclicas

5 La invención se refiere a compuestos de sulfonamidas heterocíclicas y las composiciones farmacéuticas de los mismos, en particular los compuestos de sulfonamidas heterocíclicas que son inhibidores específicos de la actividad de la quinasa MEK. La invención también se refiere al uso de los compuestos y las composiciones de los mismos en el manejo de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación.

Antecedentes

10 Las enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación están recibiendo mucha atención de la comunidad científica y existe un fuerte deseo de descubrir los compuestos que proveen beneficios terapéuticos en relación con el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En este sentido se han realizado esfuerzos para identificar y dirigir mecanismos específicos que desempeñan un papel en la proliferación de las enfermedades. Por ejemplo, WO2009/112490 describe los inhibidores de las sulfonamidas quinasa que modulan las actividades celulares, tales como la transducción de señales, la proliferación y la secreción de citoquinas.

15 Un objetivo de interés es la sobre-activación de la cascada de la quinasa de la proteína activada por mitógenos (MAP) que se sabe que juega un papel importante en la diferenciación y la proliferación celular. Esta vía se puede activar cuando un factor de crecimiento se une a su receptor de la tirosina quinasa. Esta interacción promueve la asociación de RAS con RAF e inicia una cascada de fosforilación a través de MEK (MAP quinasa) con ERK. La inhibición de esta ruta se conoce por ser beneficiosa en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. MEK es un objetivo terapéutico atractivo porque los únicos sustratos conocidos de fosforilación de MEK son las MAP quinatas, ERK1 y ERK2. Se ha encontrado que la activación constitutiva de MEK/ERK en muestras de tumor primario pancreático, de colon, pulmón, riñón y ovarios.

20

La fosforilación de MEK parece aumentar su afinidad y su actividad catalítica hacia ERK así como su afinidad para ATP. Esta invención describe los compuestos que inhiben la actividad de MEK por medio de la modulación del enlace de ATP, asociación de MEK con ERK por mecanismos que son competitivos, y/o alostéricos y/o no competitivos.

25

La activación de MEK se ha demostrado en muchos modelos de enfermedad, lo que sugiere que la inhibición de MEK podría tener un potencial beneficio terapéutico en diversas enfermedades tales como el Dolor (véase, por ejemplo, Evidencia de la eficacia en modelos de dolor se describe en J. Neurosci. 22:478, 2002; Acta Pharmacol Sin. 26:789 2005; Expert Opin Ther Targets. 9:699, 2005; y Mol. Pain. 2:2, 2006); Accidente cerebrovascular (véase, por ejemplo, Evidencia de la eficacia en modelos de accidente cerebrovascular neuroprotección significativa contra lesión cerebral isquémica por medio de la inhibición de la MEK se describe en J. Pharmacol. Exp. Ther. 304:172, 2003; and Brain Res. 996:55, 2004); Diabetes (véase, por ejemplo, Evidencia en complicaciones diabéticas se describe en Am. J. Physiol. Renal.286, F120 2004); Inflamación (véase por ejemplo, Evidencia de la eficacia en modelos de inflamación se describe en Biochem Biophys. Res. Com. 268:647, 2000); y Artritis (véase, por ejemplo, Evidencia de la eficacia en osteoartritis y artritis experimentales como se describe en J. Clin. Invest. 116:163. 2006).

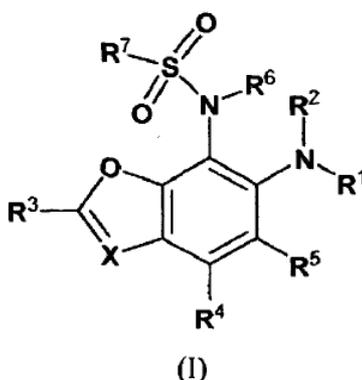
30

35

Aunque se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un potencial beneficio terapéutico en diversos estudios, todavía existe la necesidad de encontrar compuestos que tengan aplicación comercial.

Resumen

La invención provee un compuesto de fórmula (I)



en donde

X es N o C(H);

5 R^1 es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de la Lista 1;

R^2 es H o alquilo (C₁-C₆);

R^3 es H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido o alquilo (C₁-C₆) hidroxio-sustituido,

R^4 es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido;

R^5 es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido;

10 R^6 es H o alquilo (C₁-C₆);

R^7 es una fracción química seleccionada del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, en donde dicha fracción química opcionalmente es sustituida por uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, alqueno (C₂-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino, acilamino (C₁-C₆), acilo (C₁-C₆)alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, donde dicho cicloalquilo y dicho heterocicloalquilo opcionalmente son sustituidos por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alqueno (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), benziloxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquil (C₁-C₆)) amino, acilamino (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) alquilamino (C₁-C₆); y

La Lista 1 se selecciona de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), (alcoxi C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), halógeno, alquilcarbonilo (C₁-C₆), carboxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilamino (C₁-C₆)), alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))aminocarbonilo, alquilcarbonilo (C₁-C₆)amino, (alquilcarbonilo C₁-C₆ (alquilo (C₁-C₆))amino, alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆)(alquilo (C₁-C₆))amino, alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆)S(O)-, (alquilo C₁-C₆ -SO₂-, NH₂-SO₂-, alquilo (C₁-C₆)N(H)-SO₂- y di-((alquilo C₁-C₆)N-SO₂-, donde cada uno de los enlaces de hidrocarburo mencionados anteriormente opcionalmente es sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino o ciano;

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

30 Los siguientes grupos representativos alternativos específicos para la Fórmula (I) se pueden incorporar en la definición de Fórmula (I) y combinar en cualquier número de rutas apropiadas para proveer las modalidades adicionales de la invención.

En un aspecto de la invención, X es N.

En otro aspecto de la invención, X es C(H).

En una modalidad particular, R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido, más particularmente, R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halógeno (por ejemplo flúor, bromo o yodo), alquilo (C₁-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, y alquiltio (C₁-C₆).

5 En otra modalidad particular, R¹ es fenilo sustituido en las posiciones 2-, 4- y opcionalmente 6-, preferiblemente las posiciones 2- y 4-. Lo grupos fenilo sustituidos apropiados son 2-fluoro-4-bromofenil o 2-fluoro-4-yodofenil.

Preferiblemente, R² es H.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo (C₁-C₆) (por ejemplo metilo).

Preferiblemente, R⁴ es H o halógeno (por ejemplo flúor), más preferiblemente halógeno (por ejemplo, flúor).

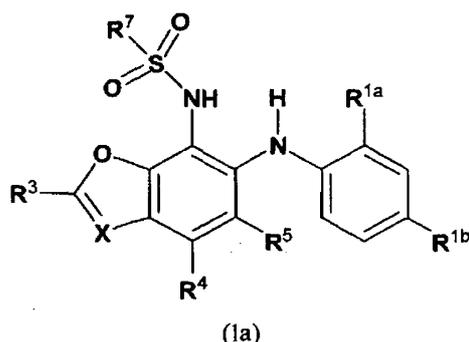
Preferiblemente, R⁵ es H o halógeno (por ejemplo flúor), more preferiblemente halógeno (por ejemplo, flúor).

10 Preferiblemente, R⁶ es H.

Preferiblemente, R⁷ es di-(alquilo (C₁-C₆))amino (por ejemplo dimetilamino), cicloalquilo (C₃-C₇) (por ejemplo ciclopropilo), cicloalquilo (C₃-C₇) sustituido ((por ejemplo ciclopropilo sustituido con alqueno (C₂-C₆) o un alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por uno o dos grupos hidroxilo (por ejemplo 2,3-dihidroxi-propilo) por ejemplo, 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropilo). Más preferiblemente, R⁷ es ciclopropilo, 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropilo, o N,N-dimetilamino.

15

En una modalidad, se provee un compuesto de Fórmula (1a)



en donde

X es N o C(H);

20 R^{1a} es halógeno;

R^{1b} es halógeno;

R³ es H o alquilo (C₁-C₆),

R⁴ es halógeno;

R⁵ es halógeno; y

25 R⁷ es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dónde dicho cicloalquilo opcionalmente es sustituido con un hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), o alquinilo (C₂-C₆), en donde dicho alquilo (C₁-C₆), dicho alqueno (C₂-C₆), y dicho alquinilo (C₂-C₆) son sustituidos opcionalmente con un benzilo o 1 a 3 hidroxilo,

30 (ii) alquilo (C₁-C₆) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclicos que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, dónde dicho alquilo sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del

grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-,

5 (iii) alqueno (C₂-C₆) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o a heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alqueno sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-,

10 (iv) alquino (C₂-C₆) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquino sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-, o

(v) di(alquilo (C₁-C₆))amina;

o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

15 Preferiblemente, R^{1a} es flúor, R^{1b} es bromo o yodo, R⁴ es flúor, R⁵ es flúor y R⁷ es di-(alquilo (C₁-C₆))amino o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el cicloalquilo (C₃-C₇) opcionalmente es sustituido por un alqueno (C₂-C₆) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno o hidroxilo (preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo).

20 En una modalidad preferida, X es N. Los compuestos representativos de Fórmula (Ia) donde X es N incluyen: [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzoxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico; ácido dimetilsulfámico [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzoxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico; N-(6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-4,5-difluorobenzo [d]oxazol-7-il)ciclopropanosulfonamida; N-(6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-4,5-difluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)ciclopropanosulfonamida; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida del ácido 1- alil-ciclopropanosulfónico; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico; N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropano-1-sulfonamida; 2-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida; N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida; 1-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida; y N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida; o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

35 En otra modalidad preferida, X es C(H). Los compuestos representativos de Fórmula (Ia) donde X es C(H) incluyen: [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido ciclopropano sulfónico; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)- ciclopropanosulfónico; [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2-Hidroxietil)- ciclopropanosulfónico; y [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 2-Hidroximetil- ciclopropanosulfónico; o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente, o una sal de estos farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

45 Como se utiliza en este documento, el término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1}. El grupo alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo). De forma similar, la porción alquilo (i.e., fracción alquilo) de un alcoxi, alquilamino, dialquilamino, acilo (i.e., alquilo-C(O)- o alquilcarbonilo), alquilamido (i.e., alquilo-C(O)-NH-, alquilo-C(O)-N(alquilo)(H)-), alquiltio (i.e., alquilo-S-), alquilsulfino (i.e., alquilo-S(O)-), alquilsulfonilo (i.e., alquilo-S(O)₂-), alquilsulfamilo (alquilo-NH-SO₂-), alquilsulfonamido (alquilo-SO₂-NH-), etc. tienen la misma definición que la anterior. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el radical alcano o fracción alquilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (por lo general, uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes

de halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos). "Alquilo halo-sustituido " se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustitución de halógeno.

El término "alquenilo" se refiere a una fracción alquilo que contiene al menos una insaturación en el grupo alquilo. El grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo.

El término "arilo" se refiere a fracciones aromáticas que tienen un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o uno fusionado (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno). Un grupo arilo típico es un anillo(s) carbocíclico(s) aromático(s) de 6 a 14 miembros. Un sistema de anillo aromático fusionado también puede incluir un fenilo fusionado a un cicloalquilo parcial o completamente saturado. Por ejemplo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 2,3-dihidronaftalenilo, 9,10-dihidroantraceno, fluorenilo. Un arilo preferido es el fenilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo carbocíclico el cual es completamente hidrogenado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo) o parcialmente hidrogenado (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo). A menos que se especifique de otra manera, el anillo cicloalquilo por lo general es un anillo de 3- a 12-miembros que puede ser un anillo único (como se describe anteriormente), un anillo bicíclico (por ejemplo, octahidropentalenilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.1.1]hex-2-enilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dienilo) o un anillo espiral (por ejemplo, espiro[2.2]pentanilo).

"Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "heterociclo" o "heterociclo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo no aromático que es ya sea parcial o completamente hidrogenado y puede existir como un anillo único, anillo bicíclico (incluyendo anillos fusionados) o un anillo espiral. A menos que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico por lo general es un anillo de 3- a 12-miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 o 2 heteroátomos) independientemente seleccionados de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo 1,1-dióxido, oxazolidinilo, tiazolidinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrolilo. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico se fusiona a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo). Ejemplos de anillos espirales incluyen 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanilo.

El término "heteroarilo" se refiere a las fracciones aromáticas que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de estos) dentro de un sistema de anillo aromático de 5- a 10-miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo). La fracción heteroaromática puede consistir de un sistema de anillo único o fusionado. Un anillo heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema de anillo heteroarilo fusionado típico es un sistema de anillo de 9- a 10-miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. El sistema de anillo heteroarilo fusionado puede consistir de dos anillos heteroarilo fusionados juntos o un heteroarilo fusionado a un arilo (por lo general, fenilo).

A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a los compuestos de Fórmula I, Ia, I-A y I-B, y las sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), y fracciones formadas inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

Descripción detallada

La presente invención provee los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la inhibición de actividad de la quinasa MEK.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este

documento. Los materiales iniciales por lo general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, se preparan por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos online Beilstein)).

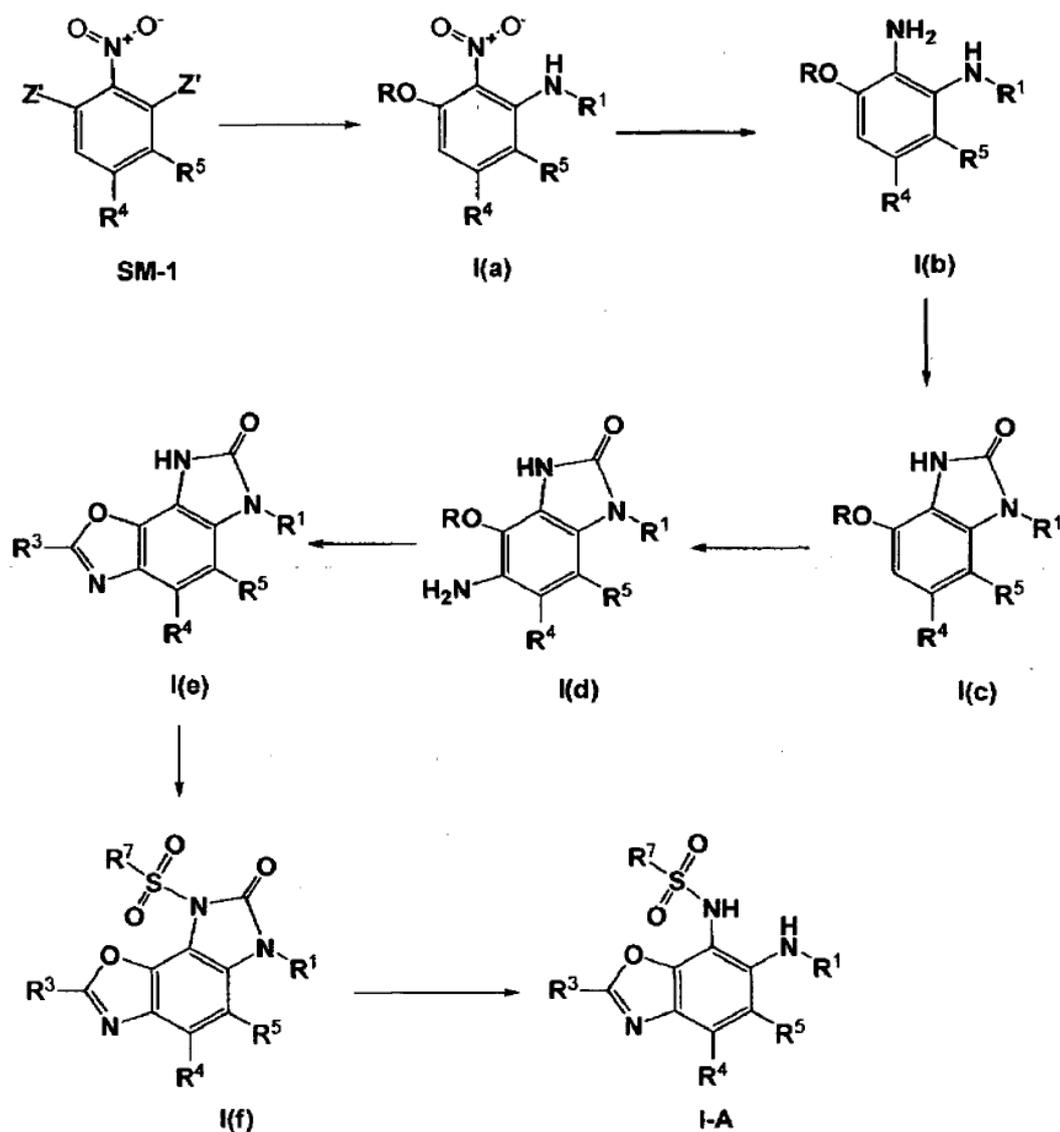
5

10

15

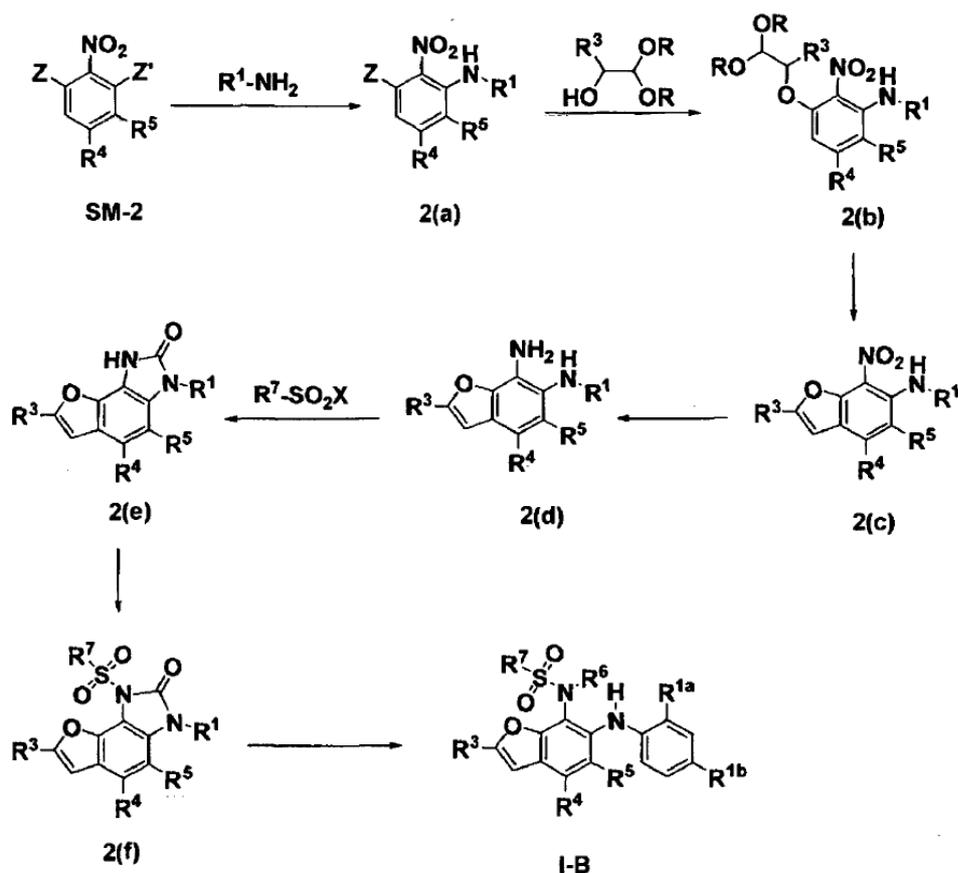
Los esquemas de reacción descritos a continuación, proveen rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermedios claves. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que otras rutas sintéticas se pueden utilizar para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se describen a continuación los materiales iniciales y reactivos específicos, los expertos en la técnica apreciarán que otros materiales iniciales y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proveer una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación además pueden ser modificados a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional, bien conocida por los expertos en la técnica.

El Esquema 1 a continuación ilustra cómo se podrían preparar los compuestos de la presente invención donde R^2 y R^6 son ambos H, y X es N (denominado en adelante como Compuesto 1-A).



Esquema I

- 5 El intermedio I(a) se puede preparar a partir del material inicial (SM-1) donde Z' es un grupo saliente apropiado, tal como F, con un compuesto amino deseado (por ejemplo, R¹-NH₂) bajo condiciones apropiadas, tal como tratamiento con litio bis(trimetilsilil) amida (LHMDS) en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano) a temperatura reducida, seguido por el tratamiento con un alcóxido metálico apropiado (por ejemplo alcóxido de sodio, tal como metóxido de sodio, donde R es metilo) a temperatura reducida. Preferiblemente, el grupo R en las etapas posteriores actúa como un grupo protector-O.
- El intermedio I(b) se puede preparar por la reducción del intermedio 1(a) utilizando condiciones de reducción estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como con Zn y ácido clorhídrico.
- 10 El intermedio 1(c) se puede preparar a partir del intermedio 1(b) por medio del tratamiento con un apropiado agente de carbonilación (por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol) en un solvente apropiado (por ejemplo, diclorometano). El puente carbonilo entre los dos grupos amino provee la protección para los dos grupos amino en las posteriores etapas de reacción.
- 15 El intermedio I(d) se puede preparar a partir del Intermedio I(c) por medio del tratamiento con un apropiado agente de nitración (por ejemplo, ácido nítrico fumante) a temperatura reducida, seguido por la reducción del grupo nitro bajo condiciones de reducción estándar (por ejemplo, Zn y ácido clorhídrico).
- La formación del anillo para proveer el Intermedio I(e) se puede lograr por medio de la desprotección el oxígeno del Intermedio I(d) (por ejemplo, cuando R es alquilo, luego el tratamiento con tribromuro de boro) seguido por la formación del anillo con el reactivo deseado R³-C(OR)₃, donde OR del reactivo actúa como un grupo saliente.
- 20 El Intermedio I(f) se puede preparar mediante la reacción del Intermedio 1(e) con el agente de sulfonación deseado (por ejemplo, R⁷SO₂X, donde X es un grupo saliente apropiado (por ejemplo, Cl)).
- Un compuesto de la presente invención, donde R² y R⁶ son H y X es N (I-A), se puede preparar mediante la eliminación del grupo protector amino introducido anteriormente, utilizando los reactivos apropiados para el grupo protector amino particular utilizado (por ejemplo, trimetilsilonolato de potasio).
- 25 A continuación, el Esquema II ilustra cómo se podrían preparar los compuestos de la presente invención donde X es C(H) (denominado en adelante como el Compuesto 1-B).



El Intermedio 2(a) se puede preparar a partir del material inicial SM-2 donde Z' es un grupo saliente apropiado (por ejemplo, F) con una amina deseada (R^1-NH_2) bajo condiciones apropiadas, tales como tratamiento con litio bis(trimetilsilil)amida (LHMDS) en un solvente apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano) a temperatura reducida.

- 5 El Intermedio 2(b) se puede preparar a partir del Intermedio 2(a) bajo condiciones apropiadas. Por ejemplo, el Intermedio 2(a) se puede convertir al Intermedio 2(b) por medio del tratamiento con un acetaldehído hidroxilo protegido por un acetal o cetal en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio o carbonato de potasio) bajo condiciones adecuadas, apropiadas para el grupo saliente (Z) empleado.

- 10 El Intermedio 2(c) se puede preparar mediante la ciclación del Intermedio 2(b), por ejemplo, por medio del tratamiento del Intermedio 2(b) con trifluoruro de boro dietil eterato en la presencia de un reactivo ácido apropiado (por ejemplo, ácido acético). Alternativamente, el Intermedio 2(c) se puede preparar en ciclación mediada de ácido trifluoroacético (TFA) o ácido polifosfórico bajo condiciones apropiadas.

El Intermedio 2(d) se puede preparar por la reducción del Intermedio 2(c), bajo condiciones apropiadas, tales como con Zn y ácido clorhídrico.

- 15 El Intermedio 2(e) se puede preparar a partir del intermedio 2(d) por medio del tratamiento con un apropiado agente de carbonilación (por ejemplo, 1,1'-carbonildimidazol) en un solvente apropiado (por ejemplo, diclorometano). El puente carbonilo entre los dos grupos amino provee la protección para los dos grupos amino en posteriores etapas de reacción.

- 20 El Intermedio 2(f) se puede preparar por la reacción del intermedio 2(e) con un agente de sulfonación deseado (R^7SO_2X , donde X es un grupo saliente apropiado (por ejemplo, Cl)).

Un compuesto de la presente invención I-B, donde X es C(H) y R^2 y R^6 son H, se puede preparar mediante la eliminación del grupo protector amino introducido anteriormente, utilizando los reactivos apropiados para el grupo protector amino particular utilizado (por ejemplo, trimetilsilonolato de potasio).

Los materiales iniciales (SM-2 y SM-2), y reactivos ($R^3-C(OR)_3$, $R^3-CH(OH)CH(OR)_2$, y R^1-NH_2) se conocen o se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Será apreciado que los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por los métodos anteriores, con diferente secuencia de reacciones y que los derivados se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (I-A) y (I-B) descritos anteriormente.

- 5 Los compuestos y los intermedios descritos en los esquemas anteriores se pueden aislar per se o como sus sales correspondientes. Por ejemplo, muchos de los compuestos representados por la Fórmula I y la (incluyendo I-A y I-B) son capaces de formar las sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrogenados tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar por medio de conocidos procedimientos de formación de sal.

- 20 Los compuestos de Fórmula I o la (incluyendo I-A y I-B) también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales apropiadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales se pueden preparar por conocidos procedimientos de formación de sales.

- 25 Para aquellos compuestos donde hay un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca tanto isómeros R y S ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoméricas, de los mismos.

- 30 La presente invención incluye los compuestos enriquecidos o marcados isotópicamente de la presente invención. Ejemplos representativos de los isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como 2H y 3B , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

- 35 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, *i.e.* 2H , puede proveer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, se aumenta la vida media *in vivo* o se reduce los requisitos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

Por lo general, los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes y las Secciones de Preparaciones, utilizando un apropiado reactivo marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado, empleado previamente.

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. Para los propósitos de la presente invención, los solvatos (incluyendo hidratos) se consideran composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un compuesto de la presente invención en combinación con un excipiente, en donde el excipiente es un solvente.

- 45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes apropiados por lo general incluyen aglutinantes, anti-adherentes, desintegrantes, agentes de carga, diluentes, aromas, colorantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, absorbentes y edulcorantes o combinación(es) de los mismos.

- 50 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores apropiados, diluyentes y excipientes son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hinchables y/o solubles en agua, materiales hidrófobos o hidrófilos, gelatina, aceites, solventes, agua, y similares. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los propósitos y los medios para los cuales el compuesto de la presente invención va a ser

aplicado. Los solventes por lo general se seleccionan basándose en los solventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS), para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no-tóxicos tales como agua y otros solventes no-tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos apropiados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. Y las mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes reguladores, agentes estabilizantes, agentes tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proveer una presentación elegante del fármaco (i.e., un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica de los mismos) o auxiliar en la fabricación del producto farmacéutico (i.e., medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar utilizando procedimientos de mezcla y disolución convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacéutica a granel (i.e., compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente acomplejante conocido)) se disuelve en un solvente apropiado en la presencia de uno o más de los excipientes. El compuesto de la presente invención por lo general se formula en formas de dosificación farmacéuticas para proveer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y proveer al paciente un producto elegante fácilmente manipulable.

La composición por lo general se formula en varias formas de dosificación seleccionadas de un grupo que comprende tabletas, comprimidos medicinales, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, ungüento, parches, gel, loción, dentífrico, cápsula, emulsión, cremas, aerosoles, gotas, gránulos o polvos dispersables, emulsión en cápsulas de gelatina blandas o duras, jarabes y elixires.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo, la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes apropiados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, sobre el recipiente hay una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

Los compuestos de la presente invención son útiles tanto como tratamientos profilácticos y terapéuticos para enfermedades o condiciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades o condiciones moduladas por la ruta Raf/Ras/Mek.

Por lo tanto, como un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o condición relacionada con la hiperactividad de MEK, o una enfermedad o condición modulada por la cascada de MEK, que comprende la administración de una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto de la presente invención.

Como un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

Ejemplos de cánceres incluyen: angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma, teratoma; carcinoma broncogénico, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células pequeñas no diferenciadas, carcinoma de células grandes no diferenciadas, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, linfoma, hamartoma condromatosa, mesotelioma, carcinoma de célula escamosa esofágico, leiomyosarcoma, leiomyosarcoma, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, tumores carcinoides del intestino delgado y del estómago, adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, tumor de Wilm [nefroblastoma, leucemia, vejiga y carcinoma de célula escamosa de la uretra, carcinoma de célula transicional, adenocarcinoma, seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de célula intersticial, fibroadenoma, tumores adenomatoides, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor celular gigante maligno, osteocondroma (osteostosis osteocartilaginoso), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes, osteoma, granuloma, xantoma, osteítis defornians, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, neurofibroma de cordón espinal, meningioma, glioma, carcinoma endometrial, carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumor, carcinoma de ovarios, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, tumores de célula granulosa-teca, tumores de célula Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, melanoma), carcinoma de células claras de la vagina, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompa de falopio, leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia

linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma de no-Hodgkin, linfoma maligno, melanoma maligno, carcinoma celular basal, moles, lunares displásicos, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, y neuroblastoma.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o condiciones relacionadas con la hiperactividad de MEK. Por lo tanto, como un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de: rechazo de xenoinjerto (cellos), piel, limbo, trasplante de órgano o médula ósea); osteoartritis; artritis reumatoide; fibrosis cística; complicaciones de diabetes (incluyendo retinopatía diabética y nefropatía diabética); hepatomegalia; cardiomegalia; accidente cerebrovascular (tales como accidente cerebrovascular isquémico focal agudo e isquemia cerebral global); falla cardíaca; shock séptico; asma; trastorno pulmonar obstructivo crónico; enfermedad de Alzheimer; y dolor crónico o neuropático.

El término "dolor crónico" para propósitos de la presente invención incluye dolor idiopático, y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, o hipotiroidismo. El dolor crónico se asocia con numerosas condiciones incluyendo inflamación, y dolor post-operativo.

15 Como se utiliza en este documento, el término "dolor neuropático" se asocia con numerosas condiciones que incluyen inflamación, dolor post-operativo, dolor en los miembros fantasma, dolor vago, gota, neuralgia trigeminal, dolor herpético agudo y post-herpético, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión de tejidos, amputación de los miembros, y lesión de nervios entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como agentes antivirales para tratar infecciones virales tales como HIV, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), y virus de Epstein-Barr (EBV).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de restenosis, psoriasis, dermatitis alérgica por contacto, enfermedad autoinmune, aterosclerosis y enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

25 Un inhibidor de MEK de la presente invención se puede combinar de forma útil, con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, como se define anteriormente, se puede administrar de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes de quimioterapia, por ejemplo inhibidores mitóticos tales como un taxano, un alcaloide vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes anticáncer, por ejemplo cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1 H,3H)-pirimidinadiona (5FU), flutamida o gemcitabina.

Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significantes, incluyendo actividad sinérgica, en la terapia.

35 Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos de microtúbulos activos; compuestos de alquilación; inhibidores de la histona desacetilasa, tales como LBH589; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR, tal como RAD001; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa y compuestos anti-angiogénicos adicionales; 40 compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de la gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de la proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidad hematológica; compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3, tales como PKC412; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics y AUY922; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de la proteína quinesina de huso, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235; inhibidores de RAF, tales como RAF265; aglutinantes EDG, compuestos de antileucemia, 50 inhibidores del ribonucleótido reductasa, inhibidores de la S-adenosilmetionina, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, alternativamente o en adición pueden ser utilizados en combinación con otros enfoques de tratamiento del tumor, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticoides, hormonas, o pueden ser utilizados como radiosensibilizadores. También, en tratamiento anti-inflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos anti-inflamatorios. La combinación también es posible con sustancias farmacéuticas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de los 55 receptores de la quimioquina.

El término "inhibidor de la aromatasa" como se utiliza en este documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, i.e. la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye los esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no-esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FEMARA o FEMAR. La amino glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial, ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de la hormona, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor del estrógeno. El término incluye tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NOLVADEX. El raloxifeno clorhidrato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial EVISTA. El Fulvestrant se puede formular como se revela en US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico el cual es un anti-estrógeno particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para el receptor del estrógeno, por ejemplo tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza en este documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo como se revela en US 4,636,505.

El término "agonista de la gonadorelina" como se utiliza en este documento incluye abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se revela en US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo como se revela en US 5,843,901.

El término "inhibidor de la topoisomerasa I" como se utiliza en este documento incluye topotecan, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/ 17804). El irinotecan se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CAMPTOSAR. El topotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial HYCAMTIN.

El término "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza en este documento incluye, las antraciclinas tal como doxorubicina (incluyendo formulación liposomal, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial NOVANTRON.

El término "compuesto activo del microtúbulo" se refiere a compuestos de estabilizante del microtúbulo, desestabilizante del microtúbulo e inhibidores de polimerización de microtubulina incluyendo taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo epotilona B o D o derivados de los mismos. El paclitaxel se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se revela en US 5,010,099. También se incluyen los derivados de Epotilona que se revelan en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente La Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante" como se utiliza en este documento incluye ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial HOLOXAN.

5 El término "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye los compuestos tales como butirato de sodio, LDH589 revelado en WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)]2-(1 H-indol-3-il)etil]-amino]metil] fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino] metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal lactato. Además
10 especialmente incluye ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA), MS275, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A y los compuestos revelados en US 6,552,065, en particular, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

15 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye 5-Fluorouracil o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desminealizantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial GEMZAR.

20 El término "compuesto de platino" como se utiliza en este documento incluye carboplatino, *cis*-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ELOXATIN.

25 El término "compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa"; o una "actividad de la proteína o lípido fosfatasa"; o "compuestos anti-angiogénicos adicionales" como se utiliza en este documento incluye inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de las lípidos quinasa, por ejemplo,

a) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

30 b) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptores del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente los compuestos que inhiben la actividad del receptor de la quinasa de IGF-I, tales como los compuestos revelados
35 en WO 02/092599, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de la tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4;

e) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de la tirosina quinasa Axl;

40 f) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret;

g) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Kit/SCFR, i.e receptores de las tirosinas quinasa C-kit - (parte de la familia de PDGFR), tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor de la tirosina quinasa c-Kit, especialmente los compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo imatinib;

45 h) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos fusión génica (por ejemplo BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825)

50 i) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la proteína quinasa C (PKC) y familia Raf de serina/treonina quinasa, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la

familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) y especialmente son los derivados de estaurosporina revelados en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; ejemplos de otros compuestos incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los revelados en WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

j) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de la proteína-tirosina quinasa, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de la proteína-tirosina quinasa incluyen imatinib mesilato (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ($mw < 1500$), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de compuestos benzilidenomalonitrilo o la clase S-arilbencenomalonitrilo o bisustrato quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste de Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 (+) enantiómero; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina adamantil éster del ácido (4-((2,5-dihidroxifenil)metilo)amino)- benzoico; NSC 680410, adafostina);

k) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de los receptores de las tirosinas quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor EGF de la tirosina quinasa, por ejemplo receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o unido con EGF o ligandos relacionados con EGF, y en particular son los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricos y específicamente revelados en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados del 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que se revelan en WO 03/013541; y

l) compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente los compuestos que inhiben la actividad de la quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular de c-Met o unido con HGF.

Compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo inhibición no relacionada con proteína o lípido quinasa por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado de los mismos.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son por ejemplo ácido retinoico, o tocoferol o tocotrienol.

El término inhibidor de la ciclooxigenasa como se utiliza en este documento incluye por ejemplo inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquilo sustituido y derivados, tales como celecoxib (CELEBEX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos" como se utiliza en este documento incluye ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial AREDIA. El "ácido Alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial FOSAMAX. "Ibandrónico ácido" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca comercial ZOMETA.

El término "inhibidores mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican[®]), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de la heparanasa", como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la degradación de heparin sulfato. El término incluye, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza en este documento se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo el interferón.

- 5 El término "inhibidor de isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo un "inhibidor de la farnesil transferasa" por ejemplo L-744832, DK8G557 o R115777 (Zamestra).

10 El término "inhibidor de la telomerasa" como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, por ejemplo telomestatin.

El término "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado de la misma.

- 15 El término "inhibidor de la proteasoma" como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo Bortezomid (Velcade) y MLN 341. El término "inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz " o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en este documento incluye, pero no se limitan a, inhibidores de colágeno peptidomimético y no peptidomimético, derivados de la tetraciclina, por ejemplo inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo disponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MM1270B o AAJ996.
- 20

- 25 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas" como se utiliza en este documento incluye inhibidores de la tirosina quinasa similares a FMS por ejemplo, los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de la tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuranisilcitosina (ara-c) y bisulfan; e inhibidores de ALK por ejemplo, los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de la tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia quinasa del receptor Flt-3R, por ejemplo PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

- 30 El término "inhibidores HSP90" como se utiliza en este documento incluye los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, dirigen, disminuyen o inhiben las proteínas de cliente de HSP90 por vía de la ruta proteasoma ubiquitina. Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina, y radicicol.
- 35

- 40 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza en este documento incluye trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de por lo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que ellos muestren la actividad biológica deseada.

- 45 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado 2-alfahidroxi ribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de la purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fludarabina fosfato.

- 50 Los antagonistas del receptor de la somatostatina como se utiliza en este documento se refiere a compuestos que dirigen, tratan o inhiben el receptor de la somatostatina tales como octreotida, y SOM230 (pasireotida).

- Enfoques perjudiciales de las células tumorales se refieren a enfoques tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y de ahora en adelante significa radiación ionizante que se produce, ya sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se provee en, pero no se limita a, terapia de radiación y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).
- El término "aglutinantes de EDG" como se utiliza en este documento se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.
- El término "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de pirimidina o purina nucleósido incluyendo, pero no se limita a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente los derivados de hidroxiaurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).
- El término "inhibidores de la S-adenosilmetionina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limitan a los compuestos revelados en US 5,461,076.
- También se incluyen en particular los compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF revelados en WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal de esta farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como se describe por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); and Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor de anti-VEGF, por ejemplo rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF por ejemplo Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo de VEGFR-2 IgG1, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin).
- La terapia fotodinámica como se utiliza en este documento se refiere a una terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Ejemplos de terapia fotodinámica incluye el tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo VISUDYNE y porfímero de sodio.
- Los esteroides angiostáticos como se utiliza en este documento se refiere a los compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-epihidrocortisol, cortexolona, 17-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.
- Los implantes que contienen corticoides se refiere a compuestos, tales como por ejemplo fluocinolona, dexametasona.
- "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen alcaloides de planta, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNsh o ARNsi; o compuestos de miscelanea o compuestos con otro o mecanismo de acción desconocido.
- La estructura de los compuestos activos identificados por nos. de código, marcas genéricas o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).
- Ninguna de las citas de referencias que se hace dentro de la presente divulgación se debe entender como una admisión de que las referencias citadas son de la técnica anterior que pudiera afectar negativamente la patentabilidad de la presente invención.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar de forma simultánea, por separado o secuencialmente en combinación con uno o más otros agentes activos apropiados seleccionados de las siguientes clases de agentes: agentes Anti IL-1, por ejemplo: Anakinra; anti citoquina y agentes del receptor anti-citoquina, por ejemplo anti IL-6 R Ab, anti IL-15 Ab, anti IL-17 Ab, anti IL-12 Ab; célula B y factores que modulan la célula T, por ejemplo anti CD20 Ab; CTL4-Ig, agentes anti-reumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), por ejemplo metotrexato, leflunamida, sulfasalazina; sales de oro, penicilamina, hidroxiclороquina y cloroquina, azatioprina, glucocorticoides y anti-inflamatorios no-esteroidales (NSAIDs), por ejemplo inhibidores de la ciclooxigenasa,

inhibidores selectivos de COX-2, agentes que modulan la migración de células inmunes, por ejemplo antagonistas del receptor de la quimioquina, moduladores de adhesión de moléculas, por ejemplo inhibidores de LFA-1, VLA-4.

5 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. En general, las dosificaciones diarias apropiadas para la administración oral de aproximadamente 0.1 a cerca de 10 mg/kg. Sin embargo, se entenderá por los expertos en la técnica que la dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se trata. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para evitar, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

15 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, *por ejemplo*, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, *por ejemplo*, como una solución o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad *in vivo* terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

20 En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención se administra a un paciente en necesidad de tratamiento. El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de una proteína, o mejora de síntomas, alivio de las condiciones, progresión lenta o retardada de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc.

En incluso otro ejemplo, se provee un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero, en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

30 Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*por ejemplo*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

35 Como se utiliza en este documento, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de un proceso o actividad biológica.

40 Como se utiliza en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere (i) a mejorar la enfermedad o trastorno (i.e., ralentizando o deteniendo o reduciendo el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); (ii) para aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente; o (iii) para prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno. En general, el término "tratar" o "tratamiento" describe el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, eliminar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

45 Como se utiliza en este documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto pudiera beneficiarse biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

Otro aspecto de la invención es un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) como una preparación combinada de uso simultáneo, por separado o secuencial en la terapia para mejorar la apoptosis.

50 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico se puede fabricar y/o formular por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) se pueden llevar juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (*por ejemplo* en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el mismo médico (o bajo la

dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, *por ejemplo* durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

- 5 Por consiguiente, la invención provee el uso de un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o condición mediante la inhibición de la ruta MAP quinasa, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La divulgación también provee el uso de otro agente terapéutico, en donde el medicamento se administra como una combinación de un compuesto de la presente invención con el otro agente terapéutico.

Las modalidades de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes Ejemplos

EJEMPLOS

- 10 Las siguientes abreviaturas utilizadas a continuación en este documento tienen los significados correspondientes.

TEA: Trietilamina,

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina,

DCM: Diclorometano

THF: Tetrahidrofurano,

- 15 DMF: Dimetilformamida,

LHMDS: litio bis(trimetilsilil)amida,

CDI: 1,1-Carbonildiimidazol,

PTSA: ácido p-tolueno sulfónico,

RT: temperatura ambiente;

- 20 TLC: cromatografía de capa fina,

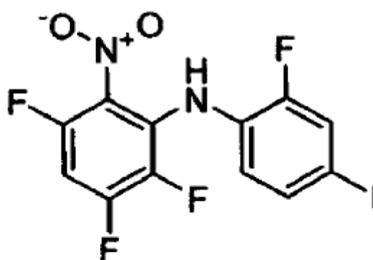
NMR: resonancia magnética nuclear,

LC-MS: espectrometría de masas-cromatografía líquida,

HPLC: cromatografía líquida de alta presión o cromatografía líquida de alta resolución.

Preparación del Intermedio Clave

- 25 Preparación del Intermedio (2-Fluoro-4-yodo-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina (I-1a):

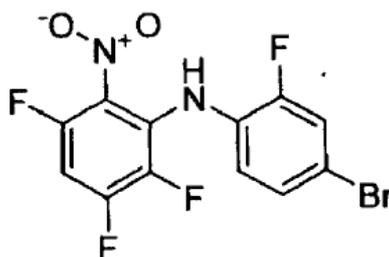


(I-1a)

Se adicionó gota a gota LHMDS 1.0M en hexano (153mL, 153mol) a una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (30.0g, 128mol) en THF seco (600mL) a -78°C durante un periodo de 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a -78°C, durante 30 minutos. Esto se siguió por la adición de 2,3,4,6-tetrafluoronitrobenzeno (25g, 128mol) en THF seco

- 5 (150mL) y la agitación se continuó por 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se apagó con HCl 2N (100mL), se concentró y el concentrado se sometió a partición entre agua (500mL) y acetato de etilo (300mL). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x200mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 38g del producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (0-5% de acetato de etilo en hexano) suministró 31 g del producto (58.8% de rendimiento). LCMS: 95.5%, m/z = 410.9 (M-1).

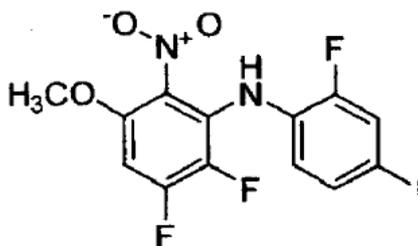
Preparación del intermedio (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina(I-2a):



(I-2a)

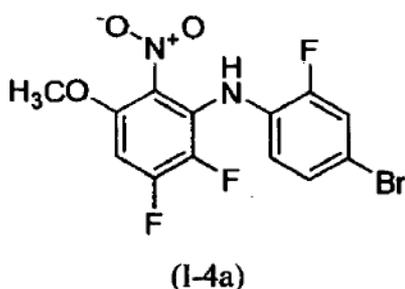
- 10 El Intermedio 1-2a se preparó a partir de 2,3,4,6-tetrafluoronitrobenzoceno (25g, 128mol) y 2-fluoro-4-bromoanilina (24.36g, 128mol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación del Intermedio (I-1a) para proporcionar 25g del producto (64% de rendimiento). H¹NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (t, 1H). LCMS: 99.02 %, m/z = 366.9 (M+2).

Preparación del Intermedio (2,3-Difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-(2-fluoro-4-yodofenil)-amina (I-3a):



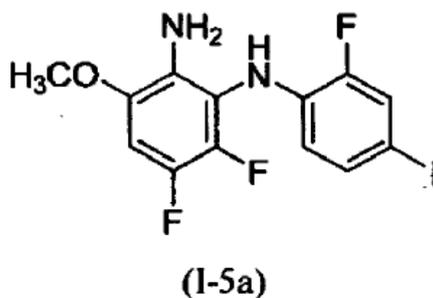
(I-3a)

- 15 Se adicionó una mezcla de metóxido de sodio (32.0g, 600mmol) en THF seco (500mL) a -78° C a (2-fluoro-4-yodofenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina (25g, 60mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se apagó con 200mL de agua y se concentró. El concentrado se acidificó con HCl 2N frío (pH = 2) y se extrajo con acetato de etilo (200mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (1-5% de acetato de etilo en hexano) suministró 18g del producto (70.6% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.42 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). LCMS: 94.1%, m/z = 422.9 (M-1). HPLC: 98.8%.
- 20
- 25 Preparación del Intermedio (4-Bromo-2-flúor fenil)-(2,3-difluoro-5-metoxi-6-nitrofenil)-amina (I-4a):



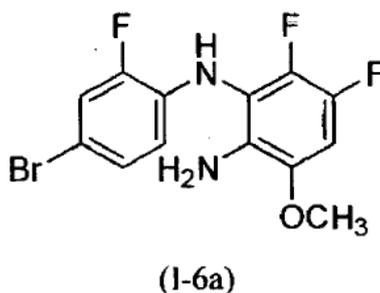
El Intermedio I-4a se preparó a partir de (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(2,3,5-trifluoro-6-nitro-fenil)-amina (25g, 0.069mol) y metóxido de sodio (18.6g, 0.344mol) utilizando procedimientos análogos al anterior del Intermedio (I-3a), para proporcionar el producto (81% de rendimiento).

- 5 Preparación del Intermedio 3,4-Difluoro-N2-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6-metoxibenceno-1,2-diamina (I-5a):



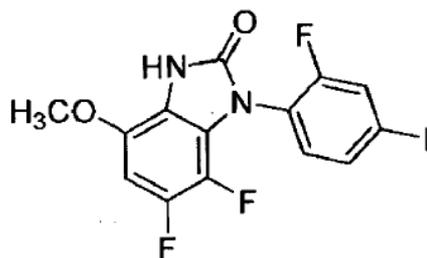
- 10 Se adicionó HCl concentrado (20mL) a una solución de (2,3-difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-(2-fluoro-4-yodofenil)-amina (I-3a: 8.0g, 17mmol) en THF (160mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se continuó con la adición poco a poco de polvo de zinc (6.8g, 103mmol), durante un periodo de 30 minutos y la agitación se continuó por otros 30min a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto crudo se trituró con éter y se filtró. El residuo se secó para proporcionar 6.3g del producto (85% de rendimiento).

Preparación del Intermedio N2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-3,4-difluoro-6-metoxibenceno-1,2-diamina (I-6a):



- 15 El Intermedio I-6a se preparó a partir de (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(2,3-difluoro-5-metoxi-6-nitro-fenil)-amina (I-4a: 16g, 0.0425mol), polvo de zinc (19.6g, 0.298mmol) y HCl concentrado (45mL) utilizando procedimientos análogos a la preparación anterior del Intermedio (I-5a), para proporcionar el producto (85% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.24 (dd, 1H), 7.06 (dt, 1H), 6.66-6.58 (m, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

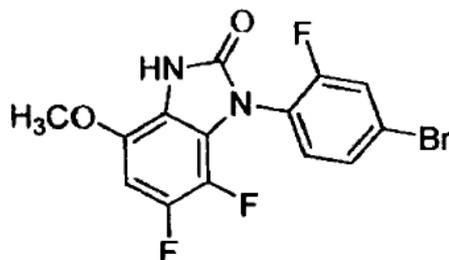
- 20 Preparación del Intermedio 6,7-Difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-7a):



(I-7a)

5 Se adicionó poco a poco 1,1'-Carbonildiimidazol (4.68g, 288 mmol) a una solución de 3,4-difluoro-N2-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6-metoxi-benceno-1,2-diamina (I-5a: 6.3g, 144 mmol) en DCM (60mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se filtró, el residuo se lavó con DCM y se secó bajo presión reducida para proporcionar 6.0g del producto (89.5% de rendimiento).

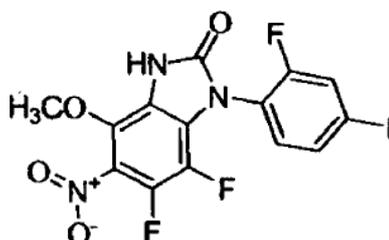
1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-8a):



(I-8a)

10 El Intermedio I-8a se preparó a partir de N2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,4-difluoro-6-metoxi-benceno-1,2-diamina (I-6a: 12.5g, 0.036mol) y 1,1'-carbonildiimidazol (14.6g, 0.0900mol) utilizando procedimientos análogos a la preparación anterior del Intermedio (I-7a), para proporcionar 10g del producto (74% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 11.72 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 6,7-Difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-9a):

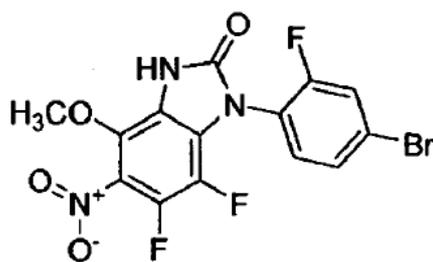


(I-9a)

15 Se adicionó poco a poco 6,7-Difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (3.0g, 7.14 mmol) al ácido nítrico fumante a -78°C durante un periodo de 1 minuto y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se apagó con agua fría. El sólido formado se recolectó, se lavó con agua y se secó para proveer el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (10-40% de acetato de etilo en hexano) suministró 1.6g del producto (48.2% de rendimiento).

20

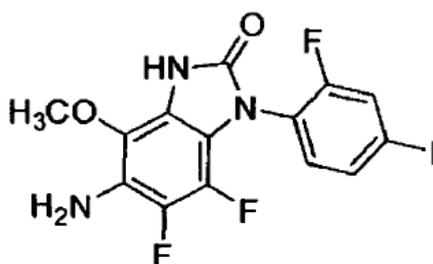
Preparación del intermedio 1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-10a):



(I-10a)

5 El Intermedio I-10a se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (4g, 0.010mol) y ácido nítrico fumante (6mL) utilizando procedimientos análogos a la preparación anterior del Intermedio (I-9a) para proporcionar 2g del producto (41.6% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 12.47 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 4.0 (s, 3H). LCMS: 71.0 %, m/z = 415.9 (M-2).

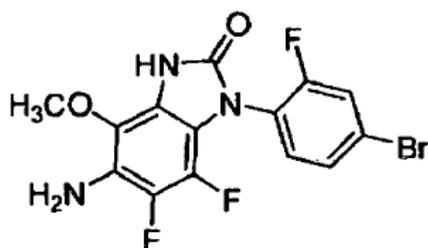
Preparación del Intermedio 5-Amino-6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-11a):



(I-11a)

10 Se adicionó HCl concentrado (2.5mL) a una solución de 6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (1.6g, 3.4mmol) en THF (35mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5min. Se continuó con la adición poco a poco de polvo de zinc (2.2g, 34mmol) durante un periodo de 30 minutos y la agitación se continuó por otros 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC (60% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto crudo se trituró con éter, se filtró y el residuo se secó para proporcionar 1.4g del producto (94.5% de rendimiento).

Preparación del Intermedio 5-Amino-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-12a):

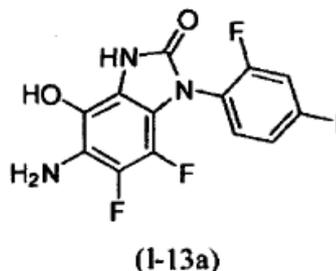


I-12a

20 El Intermedio I-12a se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-5-nitro-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (2g, 0.00478 mol) y polvo de zinc (1.9g, 0.0287mol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la preparación del Intermedio I-11a, para proporcionar 1.7g del producto (95% de

rendimiento). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 11.52 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 5-Amino-6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-13a):

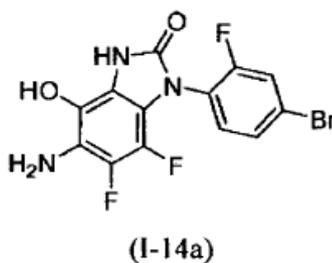


5

Se adicionó una solución 1.0M de tribromuro de boro en DCM (6.4mL, 6.4mmol) a una solución de 5-amino-6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-11a: 1.4g, 3.2mmol) en DCM (50mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó por TLC (80% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se apagó con agua y se agitó durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 1.15g del producto (85.1% de rendimiento).

10

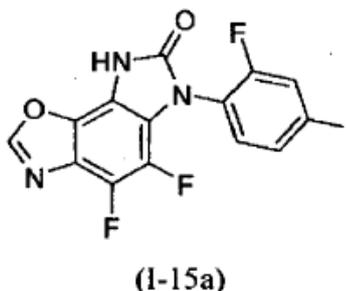
Preparación del Intermedio 5-Amino-1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-hidroxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-14a):



15 El Intermedio I-14a se preparó a partir de 5-amino-1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-12a; 1.7g, 0.00438 mol) y tribromuro de boro utilizando procedimientos análogos a los utilizados para la preparación del Intermedio I-13a en DCM (10.9mL, 0.0109mol) para proporcionar 850 mg del producto (88% de rendimiento).

20

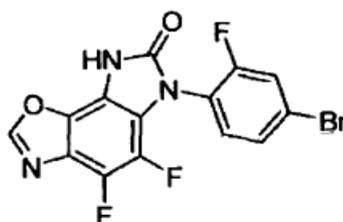
Preparación del Intermedio 4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4', 5': 3, 4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-15a):



Una mezcla de 5-amino-6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-13a: 550mg, 1.3mmol) en trietil ortoformiato (5mL) y ácido p-tolueno sulfónico (20mg, 0.13mmol) se tomaron en un matraz y el matraz se calentó a reflujo a 120°C, durante 30 minutos. La reacción se monitoreó por TLC (70% de

acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se trituró con éter dietílico y se filtró. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para proporcionar 300 mg del producto (54.5% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (t, 1H). LCMS: 92.2%, m/z = 431.9 (M+1).

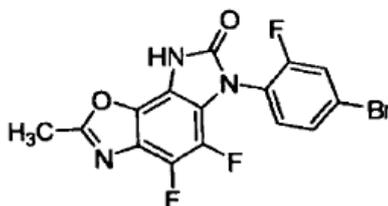
- 5 Preparación del Intermedio 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-16a):



I-16a

- 10 El Intermedio I-16a se preparó a partir de 5-amino-1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-hidroxi-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (I-14a: 800mg, 2.14mmol), trietil ortoformiato (3.7mL) y ácido p-tolueno sulfónico (80mg) utilizando procedimientos análogos a los utilizados para preparar el Intermedio I-15a anteriormente para proporcionar 550 mg del producto (65% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H). HPLC: 95.7%

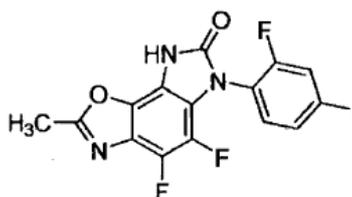
Preparación del Intermedio 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-2-metil-6,8-dihidro-imidazo [4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-17a):



(I-17a)

- 15 El Intermedio I-17a se preparó a partir de 5-amino-1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-6,7-difluoro-4-hidroxi-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (I-14a: 600mg, 1.6mmol), 1,1,1-trietoxi-etano (5mL) y ácido p-tolueno sulfónico (100mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-16a para proporcionar 350mg del producto (54.68% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ 12.40 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).
- 20

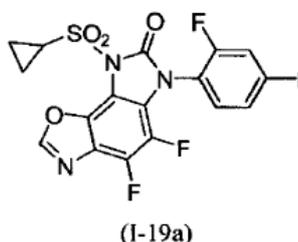
Preparación del Intermedio 4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-18a):



(I-18a)

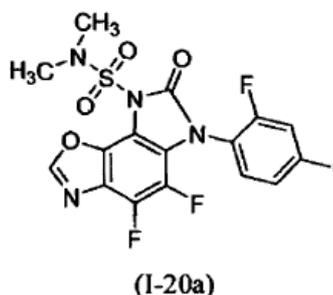
- 25 El Intermedio I-18a se preparó a partir de 5-amino-6,7-difluoro-1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (I-13a: 550mg, 1.3mmol) en 1,1,1-trietoxi-etano (5mL) y ácido p-tolueno sulfónico (20mg, 0.13mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-16a, para proporcionar 310 mg del producto (53.6% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz): δ 12.39 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 2.67 (s, 3H). LCMS: 92.6%, m/z = 445.9 (M+1).

El Intermedio 8-Ciclopropanosulfonyl-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-19a):



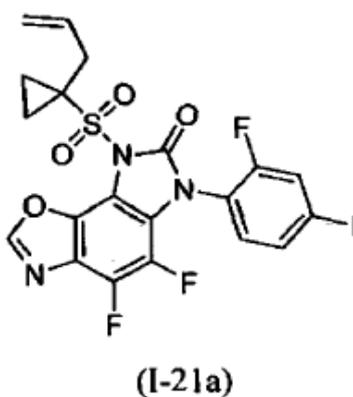
5 Se adicionaron TEA (78mg, 0.55mmol) y DMAP (10mg) a una solución de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-15a: 80mg, 0.178mmol) en DCM seco (5mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Esto se continuó por la adición de ciclopropanosulfonyl cloruro (39mg, 0.27mmol) y la agitación se continuó por otras 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (50mL) y acetato de etilo (50mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (20-30% de acetato de etilo en hexano) suministró 65mg del producto (65% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H).

Preparación del Intermedio Dimetilamida del ácido 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-7-oxo-6,7-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-8-sulfónico (I-20a):



15 El Intermedio I-20a se preparó a partir de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-15a: 80mg, 0.185 mmol), N,N-dimetilaminosulfonyl cloruro (41 mg, 0.277 mmol), TEA (78mg, 0.55mmol) y DMAP (10mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar 60mg del producto (60% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.16 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 3.2 (s, 6H).

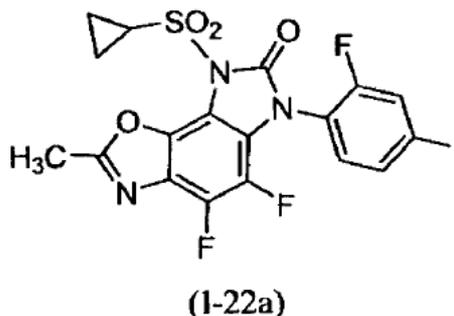
Preparación del Intermedio 8-(1-allyl-ciclopropanosulfonyl)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-21a):



El Intermedio I-21a se preparó a partir de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-15a: 250mg, 0.561 mmol), 1-alil-ciclopropanosulfonil cloruro (202mg, 1.12mmol), TEA (228mL, 1.68mmol) y DMAP (25 mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar 180 mg del producto (55.3% de rendimiento).

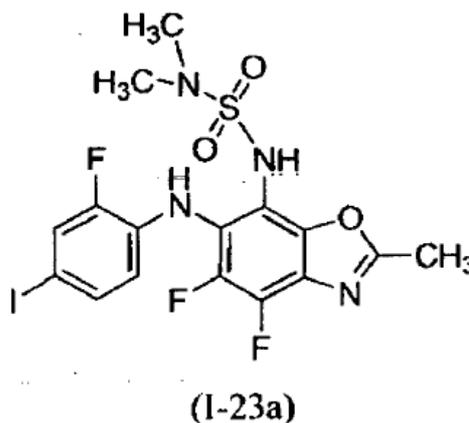
- 5 H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.16 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.75-5.58 (m, 1H), 5.97-4.82 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 8-Ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-metil-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-22a):



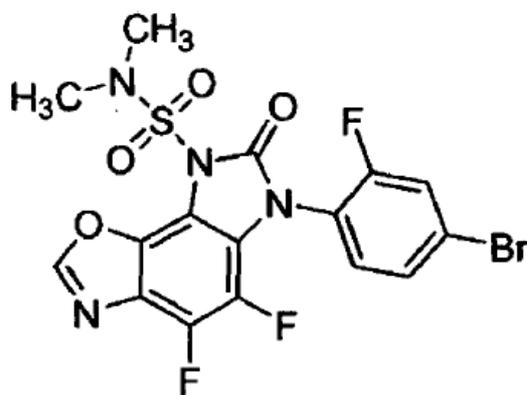
- 10 El Intermedio I-22a se preparó a partir de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-18a: 80 mg, 0.178mmol), ciclopropanosulfonil cloruro (37.75mg, 0.269mmol), TEA (54.46mg, 0.534mmol) y DMAP (10 mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar 55 mg del producto (56.3% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H). LCMS: 81.9%; 549.9 (M+1).
- 15

Preparación del Intermedio dimetilamida del ácido 4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-7-oxo-6,7-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-8-sulfónico (I-23a):



- 20 El Intermedio I-23a se preparó a partir de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-18a: 80mg, 0.178mmol), N,N-dimetilaminosulfonil cloruro (38.5mg, 0.269 mmol), TEA (54.5mg, 0.534mmol) y DMAP (10mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar los 60 mg del producto (61.2% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.70-7.64 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 2.72 (s, 3H). LCMS: 70.3 %, m/z= 552.9 (M+1). HPLC: 81.3 %.

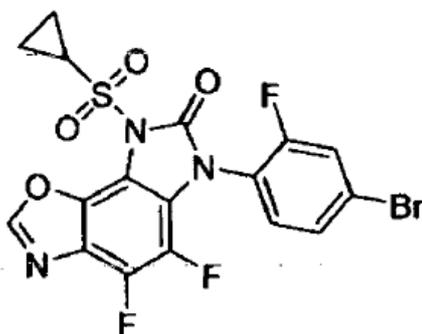
- 25 Preparación del Intermedio Dimetilamida del ácido 6-(4-bromo-2-flúor fenil)-4,5-difluoro-7-oxo-6,7-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-8-sulfónico (I-24a):



(I-24a)

5 El Intermedio I-24a se preparó a partir de 6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-16a: 350mg, 0.911mmol), N,N-dimetilaminosulfonil cloruro (196.32mg, 1.36mmol) y NaH (54.4mg, 1.36mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19^a para proporcionar 65 mg del producto (14.5% de rendimiento). H¹NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.08 (s, 6H). HPLC: 95.7%

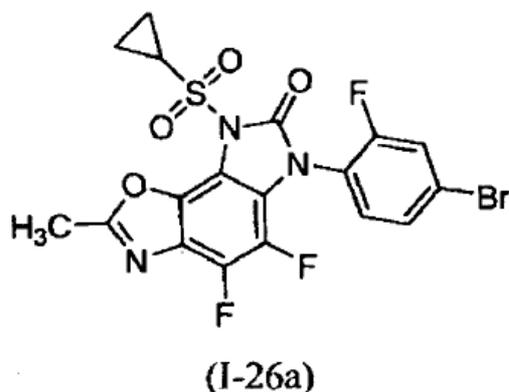
Preparación del Intermedio 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-25a):



(I-25a)

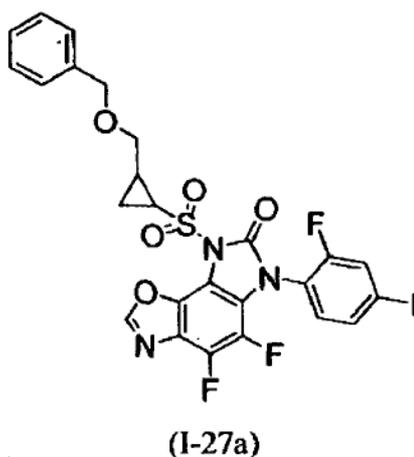
10 El Intermedio I-25a se preparó a partir de 6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-16a: 220mg, 0.57mmol), ciclopropanosulfonil cloruro (120mg, 0.86mmol) y NaH (34mg, 0.86mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar 135mg del producto (48.5% de rendimiento). H¹NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H).
15 HPLC: 94.1%

Preparación del Intermedio 6-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-2-metil-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-26a):



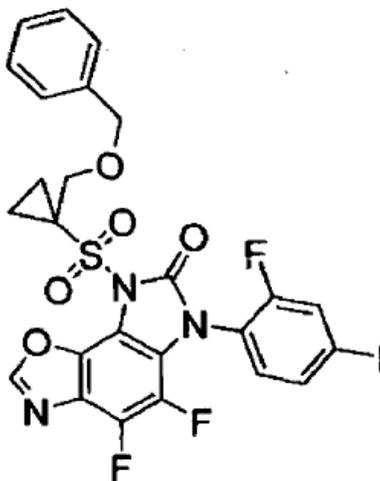
5 El Intermedio 1-26a se preparó a partir de 6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-2-metil-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-17a: 200mg, 0.52mmol), ciclopropanosulfonil cloruro (111mg, 0.781 mmol) y NaH (31.2mg, 0.781mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a para proporcionar 110 mg del producto (42.1% de rendimiento). H^1NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.52-7.39 (m, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 8-(2-Benziloximetil-ciclopropanosulfonil)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d] oxazol-7-ona(I-27a):



10 El Intermedio I-27a se preparó a partir de 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d] oxazol-7-ona (I-15a: 400mg, 0.925mmol) en DCM (10mL), mediante la reacción con 2-(benziloximetil) ciclopropano-1-sulfonil cloruro (330mg, 1.378 mmol), TEA (377.4mg, 2.775mmol) y DMAP (20mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio I-19a, para proporcionar el
15 producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (10-20% de acetato de etilo en hexano) suministró 500 mg del producto (83.8% de rendimiento). H^1NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.2 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 6H), 4.5-4.4 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 2H). LCMS: 91.7%, m/z = 653.9 (M+H). HPLC: 93.3%

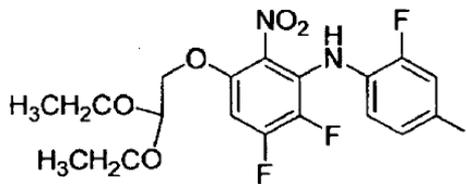
Preparación del Intermedio 8-(1-Benziloximetil-ciclopropanosulfonil)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d] oxazol-7-ona (I-28a):



(I-28a)

5 4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d] oxazol-7-ona (I-15a: 300mg, 0.694mmol) en DCM (10mL) se hizo reaccionar con 1-(benziloximetil)ciclopropano-1-sulfonil cloruro (247mg, 1.041 mmol), TEA (283mL, 2.082mmol) y DMAP (10mg) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Intermedio 1-19a para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (10-20% de acetato de etilo en hexano) suministró 380 mg del producto (83.7% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.1 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.7 (d, 2H), 4.2-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 2H).

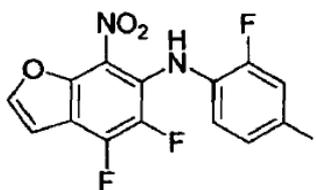
Preparación del Intermedio 3-(2,2-Dietoxietoxi)-5,6-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-nitroanilina (I-29a):



(I-29a)

10 2,2-Dietoxi-etanol (0.209g, 1.2135mmol) se adicionó a una suspensión fría de NaH (0.034g, 1.456mmol) en THF (5mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 20-40°C. Se adicionó lentamente 2-Fluoro-4-yodo-fenil-(2,3,5- trifluoro-6-nitro-fenil)-amina (0.5 g, 1.2135mmol) en THF (10mL) a la masa de reacción a 0°C y la agitación se continuó por otros 15 minutos. La masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.
 15 La reacción se monitoreó por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (15% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.3g del producto (47% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.58-6.68 (m, 2H), 4.58 (t, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.51-3.80 (m, 4H), 1.22 (t, 6H).

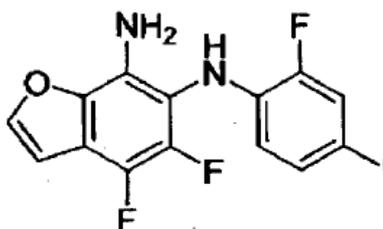
Preparación del Intermedio (4,5-Difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)- 7-nitrobenzofuran-6-amina (I-30a):



(I-30a)

5 [3-(2,2-Dietoxi-etoxi)-5,6-difluoro-2-nitro-fenil]-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-aminametano (1g, 1.9011mmol) se disolvió en ácido acético glacial (10mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DCM seco (10mL) y se enfrió a 0°C. Se continuó por la adición de eterato de BF₃ (2.04g, 14.476mmol). La masa de reacción se agitó 12-16 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se apagó con solución de NaOH 2N (15mL), se extrajo con acetato de etilo (3x30mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (5% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.260g del producto (31% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.95 (bs, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38-7.50 (1dd, 1d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.70-6.82 (m, 1H).

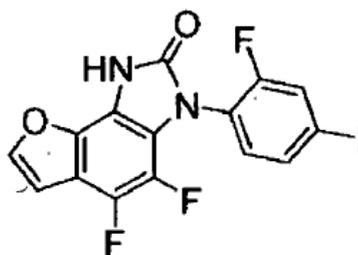
10 Preparación del Intermedio 4,5-Difluoro-N6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-benzofuran-6,7-diamina (I-31a):



(I-31a)

15 Se adicionó HCl concentrado (1 mL) a una solución de (4,5-difluoro-7-nitro-benzofuran-6-il)-(2-fluoro-4-yodofenil)-amina (0.260g, 0.599mmol) en THF (5mL) a 0°C. Se continuó por la adición de polvo de zinc (0.179g, 5.99mmol) a 0°C. La masa de reacción se agitó durante 1 hora a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo (50mL). La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.240g del compuesto crudo que se utiliza para la siguiente etapa sin una purificación adicional. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.53 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.10 (bs, 2H).

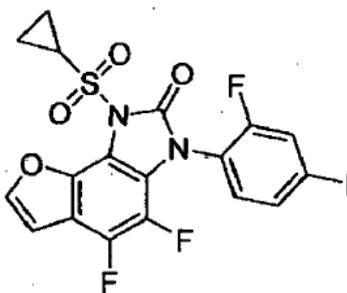
20 Preparación del Intermedio 4,5-Difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-32a):



(I-32a)

25 Se adicionó CDI (0.144g, 0.891mmol) a una solución de 4,5-difluoro-N6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-benzofuran-6,7-diamina (I-31a: 0.240g, 0.5940mmol) en DCM seco (5mL). La masa de reacción se agitó 12-16 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (30% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (30% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.180 g del producto (70% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12.15 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.21 (d, 1H).

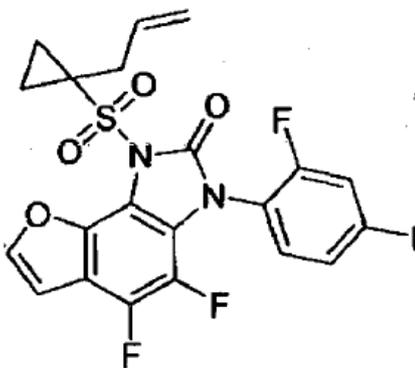
30 Preparación del Intermedio 1-(Ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro-[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-33a):



(I-33a)

TEA (0.062mL, 0.4465mmol) se adicionó a una solución de 4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-32a: 0.464g, 0.1488mmol) en DCM seco (5mL) a 0°C. Se continuó por la adición de ciclopropanosulfonil cloruro (0.0331g, 0.222mmol) y cantidad catalítica de DMAP. La masa de reacción se agitó durante 3 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (25% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (20% de acetato de etilo en hexano) suministró 40mg del producto (50% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.77 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 1.62-1.74 (dd, 2H), 1.23-1.30 (m, 2H). LCMS: 93.99%, m/z = 534.6(M+1). HPLC: 96.34%

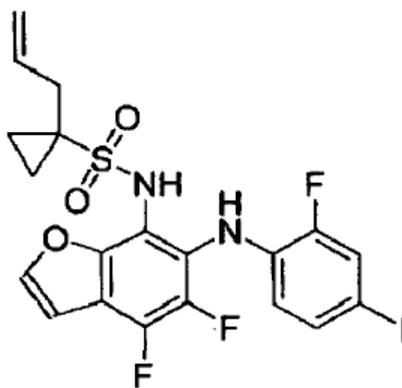
Preparación del Intermedio 1-(1-Alilciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-34a):



(I-34a)

Se adicionó TEA (0.2611 g, 2.581mmol) a una solución de 4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-32a: 0.37g, 0.8604mmol) en DCM seco (20mL) a 0°C. Se continuó por la adición de 1-allylciclopropanosulfonil cloruro (0.229g, 1.89 mmol) y cantidad catalítica de DMAP (10mg). La masa de reacción se agitó durante 12 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se diluyó con DCM (50mL) y se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (20% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.228g del producto (46% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.71 (dd, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.56-5.57 (m, 1H), 4.90 (t, 2H), 2.70-2.80 (q, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.10- 1.19 (m, 2H). LCMS: 98.85%, m/z = 574.4 (M+1). HPLC: 97.1%

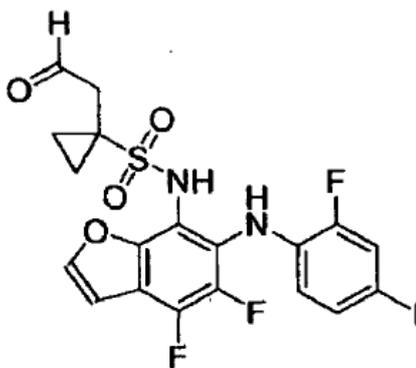
Preparación del Intermedio 1-allyl-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzofuran-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (I-35a):



(I-35a)

Se adicionó trimetil silanolato de potasio (0.105g, 0.82mmol) a una solución de 1-(1-alilciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-34a: 0.230g, 0.4108mmol) en THF (5mL) a 0°C. La masa de reacción se agitó durante 4 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se concentró bajo presión reducida y el concentrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (10% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.177g del producto (78% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.54 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 2.88 (d, 2H), 1.15 (t, 2H), 0.75 (t, 2H). LCMS: 96.32%, m/z = 548.8 (M+1). HPLC: 97.19%

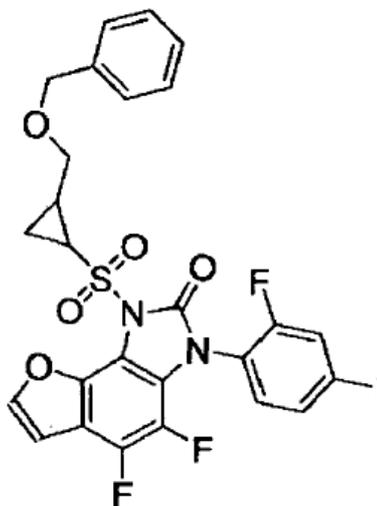
Preparación del Intermedio N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino) benzofuran-7-il)-1-(2-oxoetil)ciclopropano-1-sulfonamida (I-36a):



(I-36a)

Se adicionaron 2,6-Lutidina (0.077g, 0.7188mmol) y NaIO₄ (0.307g, 1.4376mmol) a una solución de 1-(1-(2-oxoetil)ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzofuran-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (I-35a: 0.190g, 0.3594mmol) en dioxano (10mL). Se continuó por la adición de tetróxido de osmio (0.0045 g, 0.0179 mmol) en agua (2mL). La masa de reacción se agitó durante 12-16 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se diluyó con DCM (50mL) y se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 2N (20mL), agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (50% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.086 g del producto (43% de rendimiento). LCMS: 74%, m/z = 548.9 (M-1).

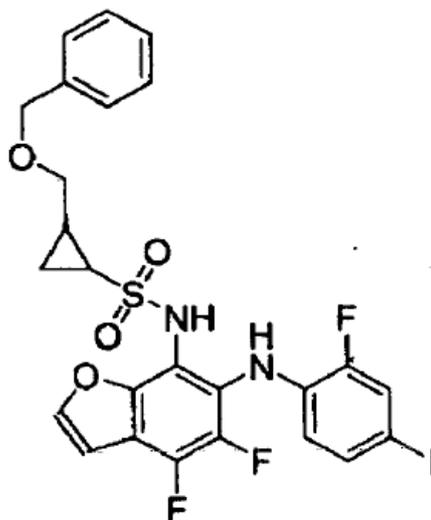
Preparación del Intermedio 1-(2-(Benziloximetil)ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-iodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-37a):



(I-37a)

Se adicionó TEA (0.0941g, 0.930mmol) a una solución de 4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-32a: 0.2g, 0.4651mmol) en DCM seco (5mL) a 0°C. Se continuó por la adición de 2-benziloximetil-ciclopropanosulfonil cloruro (0.181 g, 0.6976 mmol) y cantidad catalítica de DMAP (0.010g). La masa de reacción se agitó durante 12 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (30% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se diluyó con DCM (50mL) y se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (15% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.180 g del producto (60% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.71 (d, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.25-3.35(m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.56-1.58 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H). LCMS: 98.72%, m/z = 654.9(M+1)

Preparación del Intermedio 2-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzofuran-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (I-38a):



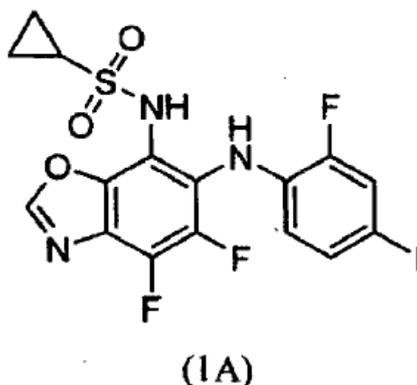
(I-38a)

Se adicionó trimetil silanolato de potasio (0.105 g, 0.8256 mmol) a una solución de 1-(2-(benziloximetilciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[b,7-d]imidazol-2(3H)-ona (I-37a: 0.180g, 0.2752mmol) en THF (5mL) a 0°C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas a 20-40°C. La reacción se monitoreó por TLC (30% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se diluyó con DCM (50mL) y se

5 sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.160g del producto crudo el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin una purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.20 (bs, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.32-6.39 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.52 (q, 1H), 1.52-1.53 (m, 1H), 1.20-1.23 (m, 1H), 0.90-1.01 (m, 1H). LCMS: 93.86%, $m/z = 627.9$ (M-1). HPLC: 95.59%

Ejemplo 1

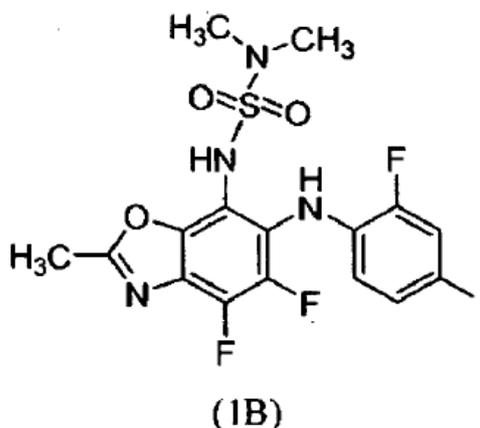
Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1A):



10 Se adicionó trimetilsilonolato de potasio (29mg, 0.182mmol) a una solución de 8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (1-19a: 65 mg, 0.121 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentró y el concentrado se disolvió en agua, se acidificó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (25-35% de acetato de etilo en hexano) suministró 18 mg del producto (29.5% de rendimiento).

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H). LCMS: 84.5%, $m/z = 509.5$ (M+1). HPLC: 92.8%.

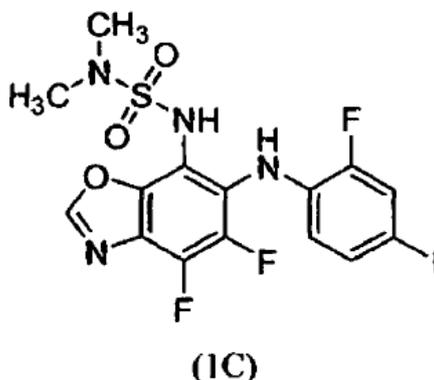
20 Preparación de la [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzooxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico (1B):



25 Se preparó el compuesto 2B a partir de dimetilamida del ácido 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-7-oxo-6,7-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-8-sulfónico (1-23a: 60mg, 0.12mmol) y trimetilsilonolato de potasio (30 mg, 0.18 mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A para proporcionar 20 mg del producto (31.7% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.42 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H),

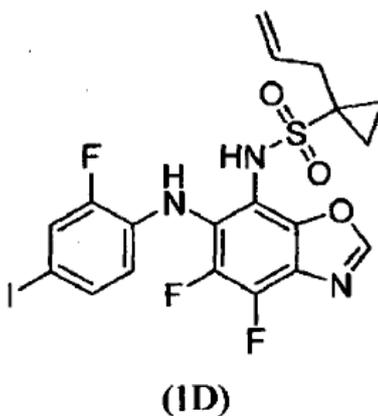
6.68 (s, 1H), 6.38-6.30 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.72 (s, 3H). LCMS: 92.3%, m/z= 526.9 (M+1). HPLC: 91.02 %.

Preparación del ácido dimetilsulfámico [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida (1C):



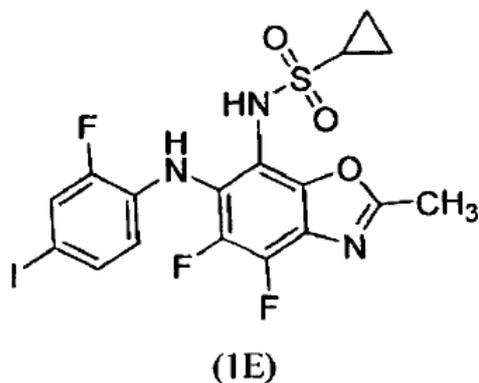
5 Se preparó el Compuesto 1C a partir de la dimetilamida del ácido 4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-7-oxo-6,7-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-8-sulfónico (60mg, 0.12mmol) y trimetilsilanolato de potasio (30mg, 0.18mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A para proporcionar 30mg del producto (49% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.88 (s, 6H). LCMS: 81.2%, m/z = 510.9 (M-1). HPLC:80.5%.

10 Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzoxazol-7-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (1D):



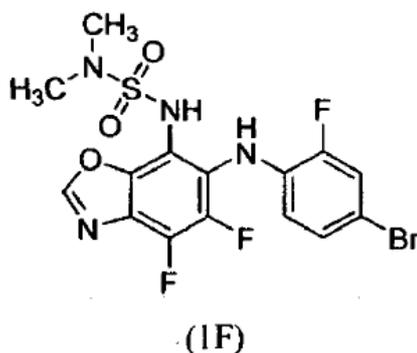
15 Se preparó el Compuesto 1D a partir de 8-(1-alil-ciclopropanosulfonil)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-21a: 210mg, 0.365mmol) y trimetilsilanolato de potasio (50mg, 0.390 mmol), utilizando los procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A para proporcionar 150 mg del producto (75% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.13 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.85-5.70 (m, 1H), 5.22-5.14 (m, 2H), 2.83 (d, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H). LCMS: 97.9%, m/z = 548.0 (M-1). HPLC: 86.29%.

20 Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzoxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1E):



5 Se preparó el Compuesto 1E a partir de la 8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-2-metil-6,8-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-22a: 55 mg, 0.12 mmol) y trimetilsilonolato de potasio (30 mg, 0.18 mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A, para proporcionar 3 mg del producto (5.66% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.40 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.59 (s, 1 H), 6.49 (s, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H). LCMS: 82.6%, m/z = 523.6 (M+1). HPLC: 99.35%.

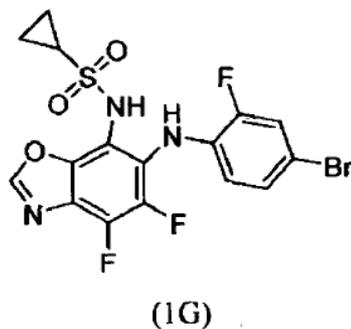
Preparación de la [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico (1F):



10 Se preparó el Compuesto 1F a partir de dimetilamida del ácido 6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4,5-difluoro-7-oxo-6,7-dihidro-imidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d] oxazol-8-sulfónico (I-24a: 100 mg, 0.203 mmol) y trimetilsilonolato de potasio (39 mg, 0.305 mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A para proporcionar 30mg del producto (29% de rendimiento). ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.11-7.24 (m, 2H), 7.12 (dt, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58-6.48 (m, 1H), 2.90 (s, 6H). LCMS: 95.77 %, m/z = 462.9 (M-2). HPLC: 96.26%

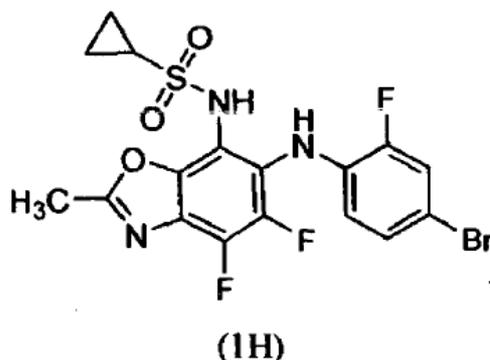
15

Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-2-metil-benzooxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1G):



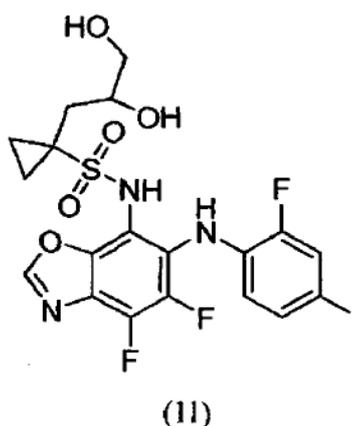
Se preparó el Compuesto 1G a partir de 6-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-25a: 120mg, 0.245mmol) y trimetilsilonolato de potasio (46mg, 0.368mmol) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto 1A, para proporcionar 20mg del producto (17.8% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). LCMS: 96.25%, m/z = 460.0 (M-2). HPLC: 96.94%

Preparación de la [6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-4,5-difluoro-2-metil-benzooxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1H):



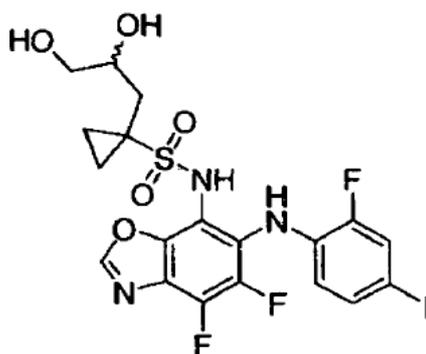
Se preparó el Compuesto 1H a partir de 6-(4-bromo-2-ftuoro-fenil)-8-ciclopropanosulfonil-4,5-difluoro-2-metil- 6,8-dihidroimidazo[4',5':3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (I-26a: 100 mg, 0.2 mmol) y LiOH (50mg, 1.25mmol) en agua (2mL) utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el Compuesto I A para proporcionar 30 mg del producto (31.57% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.30-7.24 (m, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 2H). LCMS: 95.35 %, m/z = 474.0 (M-2). HPLC: 93.89%

Preparación del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida (1I):



Se adicionó N-metilmorfolina-N-óxido (34mg, 0.290mmol) a una solución de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (1D: 160mg, 0.290mmol) en THF (10mL). Se continuó por la adición de tetróxido de osmio (7.3 mg, 0.0287 mmol) y agua (0.5mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 150 mg del producto crudo. La purificación por HPLC preparativa, seguido por TLC preparativa suministró 8mg del producto (17.7% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.45-6.34 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 2H), 0.92-0.80 (m, 4H). LCMS: 96.11%, m/z = 581.9 (M-1). HPLC: 94.29%.

Preparación de N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida (1J-isómero 1 y (1J-isómero 2):



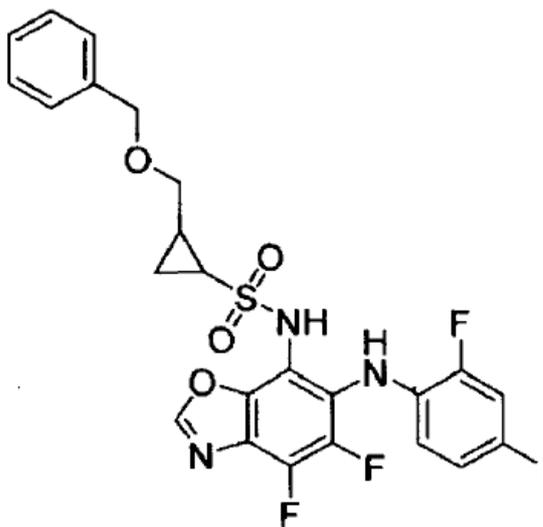
(1J)

5 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 11, [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzoxazol-7-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (7g, 0.0127mol) en THF (150mL) se hizo reaccionar con N-metilmorfolina-N-óxido (2.23g, 0.019mol), tetróxido de osmio (0.32g, 0.00127mol) y agua (15mL) para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (0-2.5% de metanol en DCM), seguido por la separación de los isómeros ópticos utilizando HPLC quiral suministró 1g del producto

(Isómero-1): (26.9% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.5-6.3 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.02-0.8 (m, 4H) LCMS: 100%, m/z: 583.9 (M+H). HPLC: 98.6%

10 (Isómero-2): (26.9% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.5-6.3 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.02-0.8 (m, 4H) LCMS: 100%, m/z: 583.8 (M+H). HPLC: 98.7%

Preparación de 2-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (1K):



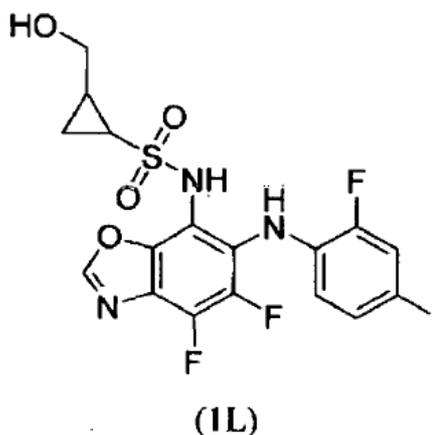
(1K)

15 El Compuesto 1K se preparó a partir de 8-(2-benziloximetil-ciclopropanosulfonil)-4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dihidro-imidazo[4',5',3,4]benzo[1,2-d]oxazol-7-ona (500mg, 0.77mmol) en THF (10mL) se hizo reaccionar con trimetilsilonolato de potasio (198 mg, 1.55 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (20-30% de acetato de etilo en hexano) suministró 210 mg del producto (43% de rendimiento). H^1 NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.0 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 7H), 6.9 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.3 (td, 1H),

20

4.5-4.4 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 2.7-2.6 (m, 1), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.4-1.3 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 1H).
LCMS: 95.6%, m/z = 629.8 (M+H). HPLC: 93.7%

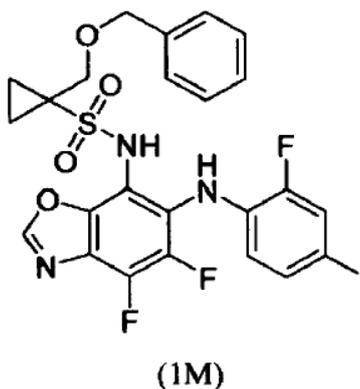
Preparación de N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino) benzo[d]oxazol-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida (1L):



5

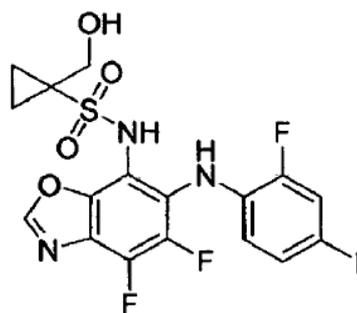
Se preparó el Compuesto 1L a partir de 2-(benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino) benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (150 mg, 0.238 mmol) en DCM (10mL) se hizo reaccionar con solución 1.0M de BCl₃ en DCM (0.9 mL, 0.952 mmol) para proporcionar el producto crudo. La mezcla de reacción se apagó con metanol (0.5mL) y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (60-100% de acetato de etilo en hexano) suministró 65 mg del producto (54% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.7-7.6 (bs, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 6.2-6.0 (m, 1H), 3.1-3.0 (t, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 2.6-2.5 (m, 1H), 1.5-1.4 (m, 1H), 1.0-0.9 (m, 2H). LCMS: 100%, m/z = 539.6 (M+H). HPLC: 83.1%

15 Preparación de 1-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-iodonhenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano- 1-sulfonamida (1M):



20 8-(1-Benziloximetil-ciclopropanosulfonil) -4,5-difluoro-6-(2- fluoro-4-yodofenil)-6,8-dihidro-imidazo [4',5',3,4] benzo [1,2-d]oxazol-7-ona (380mg, 0.580mmol) en THF (10mL) se hizo reaccionar con trimetilsilonolato de potasio (222 mg, 1.74 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre silica gel (15-20% de acetato de etilo en hexano) suministró 230 mg del producto (54.7% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.0 (s, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.3-7.2 (m, 6H), 6.9 (s, 1H), 6.4-6.3 (m, 1H), 4.6 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 1.4 (t, 2H), 1.0 (t, 2H). LCMS: 100%, m/z = 629.9 (M+H)

25 Preparación de N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo [d]oxazol-7-il)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida (1N):

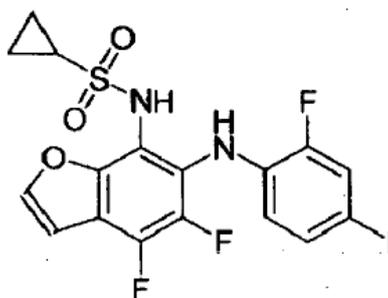


(1N)

- 5 1-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida (100 mg, 0.158 mmol) en DCM (10mL) se hizo reaccionar con solución 1.0M de BCl₃ en DCM (0.476mL, 0.476mmol) para proporcionar el producto crudo. La mezcla de reacción se apagó con hielo y se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación mediante TLC preparativa (70% de acetato de etilo en hexano) suministró 35mg del producto (42% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.1 (s, 1H), 7.4 (d, 1), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.5-6.4 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 2.7 (s, 1H), 1.4 (t, 2H), 1.0 (t, 2H). LCMS: 97.25%, m/z = 537.8 (M-H). HPLC: 95.5%

Ejemplo 2

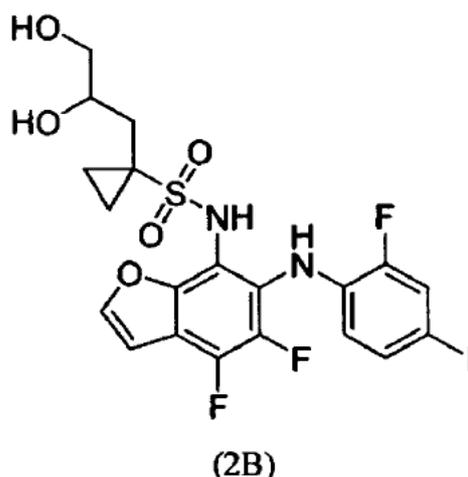
- 10 Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido ciclopropano sulfónico (2A):



(2A)

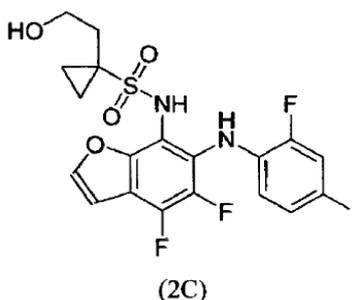
- 15 Se adicionó trimetil silanolato de potasio (0.019 g, 0.1498 mmol) a una solución de 1-(ciclopropilsulfonil)-4,5-difluoro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-benzofuro[6,7-d]imidazol-2(3H)-ona (0.04g, 0.0749mmol) en THF (5mL) a 0°C. La masa de reacción se agitó durante 4 horas a 20-35°C. La reacción se monitoreó por TLC (25% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se sometió a partición entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (20% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.025g del producto (66% de rendimiento). H¹NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.72 (d, 1H), 7.40 (dd, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (bs, 1 H), 6.38-6.6.41 (t, bs, 2H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 1.11-1.19 (m, 2H), 0.83- 0.98 (m, 2H). LCMS: 96.54%, m/z = 506.7 (M-1). HPLC: 96.31%

Preparación de la [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (2B):



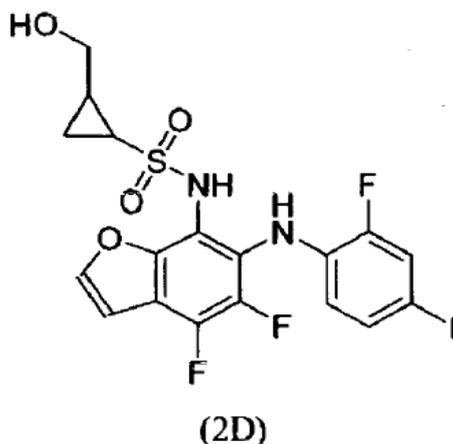
Se adicionó N-metil morfolina óxido (0.035g, 0.3041 mmol) a una solución de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropano sulfónico (0.167g, 0.3041 mmol) en THF (5mL). Se continuó por la adición de tetróxido de osmio (0.0077 g, 0.03041 mmol) en agua (1mL). La masa de reacción se agitó durante 16 horas a 30-40 °C. La reacción se monitoreó por TLC (10% de metanol en cloroformo). La masa de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (50mL) y agua. La capa orgánica se lavó con agua (3x50mL), solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (5% metanol en cloroformo) suministró 0.090g del producto (50% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.69 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.38-6.40 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H), 3.62 (dd, 2H), 3.32 (d, 1H), 2.55 (q, 1H), 2.22 (bs, 1H), 1.75 (t, 2H), 1.38-1.40 (m, 2H). LCMS: 99.49%, m/z = 582.9 (M+1). HPLC: 95.29%

Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico (2C):



Se adicionó NaBH₄ (0.117g, 0.82mmol) a una solución de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanosulfónico (0.086 g, 0.1557 mmol) en THF seco (10mL) a 0°C. Se continuó por la adición de metanol (2mL) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a 0°C. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 10°C. La reacción se monitoreó por TLC (60% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (50 mL) y agua. La capa orgánica se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (60% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.040g del producto (46% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.56 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.51 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), 0.55 (t, 2H). LCMS: 100%, m/z = 550.8 (M-1). HPLC: 96.79%

Preparación de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (2D):



Se adicionó gota a gota solución BCl_3 1M en DCM (0.477 mL, 0.4777 mmol) a una solución de [4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 2-benziloximetilciclopropanosulfónico (0.150 g, 0.2388 mmol) en DCM seco (5mL) a -75°C y se agitó durante 1 hora a -75°C . La masa de reacción se dejó llegar a $20\text{-}35^\circ\text{C}$ y se continuó la agitación por 2 horas a la misma temperatura. La reacción se monitoreó por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La masa de reacción se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego se diluyó con DCM (50mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (50% de acetato de etilo en hexano) suministró 0.070 g del producto (55% de rendimiento). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.33(d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.42-6.44 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.20 (m, 1H) 0.85-0.90 (m, 1H), 0.75-0.79 (m, 1H). LCMS: 96.82%, m/z = 536.9 (M-1). HPLC: 94.75%

Datos farmacológicos

Las propiedades inhibitoras de los compuestos de la presente invención se pueden demostrar utilizando cualquiera de los siguientes procedimientos de prueba:

Un ensayo de cascada BRAF-MEK-ERK se utiliza para evaluar los efectos de estos compuestos como inhibidores de la ruta MAP quinasa. Se establece un ensayo de cascada enzimático utilizando enzimas quinasa BRAF (V599E) activa recombinante humana (Cat No. 14-557), quinasa MEK1 inactiva de longitud completa humana (Cat No. 14-706) y MAP quinasa 2/ERK2 inactiva de longitud completa humana (Cat No. 14-536) obtenida de Upstate. Se utiliza tecnología de detección TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) para la lectura. La solución reguladora de ensayo contiene Tris 50 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0.01 %, BRAF 0.1 nM activa, MEK1 inactiva 2 nM, ERK2 10 nM inactiva, ATP 100 mM y sustrato de péptido biotina de cadena larga 500 nM (LCB-FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pozos. La reacción de quinasa se detiene después de 90 minutos con EDTA 10 mM y se adiciona la mezcla de detección de Lance (anticuerpo fosfo-serina/treonina Eu-marcado 2nM (Cat. No.AD0176-Perkin Elmer), SA-APC 20 nM (Cat No. CR130-100-Perkin Elmer). La señal de TR-FRET (Excitación a 340 nm, Emisión a 615 nm y 665 nm) se lee con tiempo de retardo de 50 μs en un fluorímetro Victor V. El dato se calcula utilizando la relación de lecturas de 665 nm a 615 nm. La concentración final de DMSO es 2.5 % en el ensayo. Los compuestos se detectan a una concentración 10 μM con preincubación de las enzimas en la presencia del compuesto de prueba, durante 45 minutos.

Cada IC50 individual se determina utilizando una 10 puntos curva dosis respuesta generada por el software GraphPad Prism Versión 4 (San Diego, California, USA) utilizando ajuste de curva de regresión no lineal para respuesta-dosis sigmoidea (pendiente variable).

Se establece un ensayo MAP quinasa in-vitro utilizando MAP quinasa 2/ERK2 activa (Cat. No.14-550) obtenida de Upstate. Para la lectura se utiliza tecnología de detección TR-FRET.

La solución reguladora de ensayo contiene Tris 50 mM pH 7.5, MgCl_2 10 mM, DTT1 mM, Tween 20 al 0.01 %, ERK2 1 nM activa, ATP 100 mM y sustrato de péptido biotina de cadena larga 500 nM (LCB- FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pozos. La reacción de quinasa se detiene después de 90 minutos con EDTA 10 mM y se adiciona mezcla de detección de Lance (anticuerpo fosfo-serina/treonina Eu-marcado 2nM (Cat.No. AD0176-Perkin Elmer), SA-APC 20 nM (Cat. No. CR130-100-Perkin Elmer). La señal de TR-FRET (excitación a 340 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) se lee con tiempo de retardo de 50 μs en un fluorímetro Victor3 V. El dato se calcula utilizando la relación de lecturas de 665nm a 615 nm. La concentración final de DMSO es 2.5 % en el ensayo. Los compuestos se

detectan a una concentración 10 μ M con pre-incubación de las enzimas en la presencia del compuesto de prueba, durante 45 minutos.

5 El ensayo de enlace de filtro radioactivo se estandariza utilizando quinasa BRAF activa recombinante humana (V599E) (Cat No. 14-557) y quinasa de MEK 1 sin actividad (K97R) (Cat No. 14-737) obtenida de Upstate. La incorporación de 32 P en MEK1 (K97R) por BRAF (V599E) se mide con las condiciones de solución reguladora de ensayo final de Tris 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, sacarosa 100 mM, ortovanadato de sodio 100 μ M, ATP 5 μ M y 2 μ Ci [γ 32 P] ATP y 500 mg sustrato de quinasa de MEK1 sin actividad. La reacción enzimática se detiene después de 120 minutos con HCl 8N (ácido clorhídrico) y ATP 1 mM. La solución se aplica sobre un papel filtro P81 y se lavó 4 veces con ácido ortofosfórico al 0.75 % y por último con acetona. Los papeles filtro P81 secos se leen en un contador de centelleo Micro-beta Trilux. La concentración final de DMSO es 1 % en el ensayo. Los compuestos se detectan a una concentración 10 mM con pre-incubación de las enzimas en la presencia de compuesto de prueba, durante 45 minutos.

Estos ensayos descritos anteriormente se detallan completamente en Han, Shulin, et. al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15, 5467-5473, y en Yeh, et. al., *Clin Cancer Res* (2007) 13 (5), 1576-1583.

15 Se establece el ensayo de viabilidad celular en células A375 en un formato de placa de 96 pozos utilizando XTT. XTT es una sal de tetrazolio de color amarillo que se escinde a un colorante de formazan de color naranja por la mitocondria de células metabólicamente activas. El procedimiento permite la determinación rápida en una placa de microtitulación, para dar resultados reproducibles y sensibles.

20 Las células A375 se cultivan en medio DMEM que contiene FBS al 10% y piruvato de sodio 1mM. Las células se trataron con tripsina y se siembran a 1000 células/pozo. Después de permitir que las células se adhieran durante la noche, se adiciona el compuesto a los pozos a las siguientes concentraciones finales: 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.001, y 0.0001 μ M. El ensayo se realiza por triplicado para cada concentración. Las concentraciones de DMSO se mantienen a 0.5% /pozo. Tres días después de la adición del compuesto, se realiza el ensayo XTT. Los pozos se lavan una vez con PBS. Se adicionan 100 μ L de medio DMEM sin fenol rojo o FBS a cada pozo. Se prepara una solución de trabajo de XTT que contiene de 1mg/ml de XTT y 100 μ L de PMS (concentración stock 0.383 mg/ml) por 5ml. Se adicionan 50 μ L de la solución de trabajo de XTT a cada pozo. La absorbancia de la placa se lee a 465nm utilizando un Spectramax 190 (Molecular Devices). La absorbancia de los pozos con medio y XTT solo, pero sin células se considera el blanco y se sustrae de las lecturas de todos los pozos.

30 El porcentaje de viabilidad se calcula teniendo en cuenta el valor sustraído del blanco de los pozos tratados con DMSO solo como 100% viable. Los valores G150 se calculan utilizando Graphpad Prism, empleando ajuste de curva de regresión no-lineal de respuesta-dosis sigmoidea (pendiente variable).

El ensayo de viabilidad celular además se describe en Scudiero, et. al., *Cancer Research* (1988) 48, 4827-4833; Weislow, et. al., *J. Natl. Cancer Institute*, (1989) 81, 577-586; and Roehm, et. al., *J. Immunol.Methods* [1991]142:257-265.

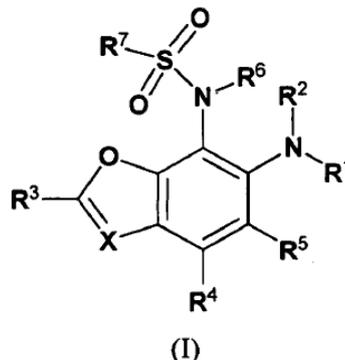
35 Los compuestos de los Ejemplos anteriores se evaluaron como inhibidores de la ruta MAP quinasa en un ensayo de cascada enzimático BRAF-MEK- ERK y en un ensayo de viabilidad celular, los resultados de los cuales se recopilan, a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1

No. Ej.	% inhibición (10 μ M)	GI ₅₀ (μ M)
1A	100	0.205
1B	100	2.011
1C	100	0.646
1D	100	0.94
1E	93	1
1F	99	2.37
1G	92	>10
1H	10	--
1I	100	0.047
1J-isómero 1	99	0.096
1J-isómero 2	99	0.046
1K	100	5.7
1L	99	2.7
1M	95	3.55
1N	100	0.186
2A	99	0.029
2B	100	0.017
2C	100	0.012
2D	99	0.119

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



en donde

5 X es N o C(H);

R¹ es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de la Lista 1;

R² es H o alquilo (C₁-C₆);

R³ es H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido o alquilo (C₁-C₆) hidroxil-sustituido,

10 R⁴ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido;

R⁵ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido;

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₆);

15 R⁷ es una fracción química seleccionada a partir del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, en donde dicha fracción química opcionalmente es sustituido por uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, alqueno (C₂-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino, acilamino (C₁-C₆), acilo (C₁-C₆) alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 3- a 7-miembros, donde dicho cicloalquilo y dicho heterocicloalquilo opcionalmente son sustituidos por uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), benzilalquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino, acilamino (C₁-C₆) o acilo (C₁-C₆)alquilamino (C₁-C₆); y

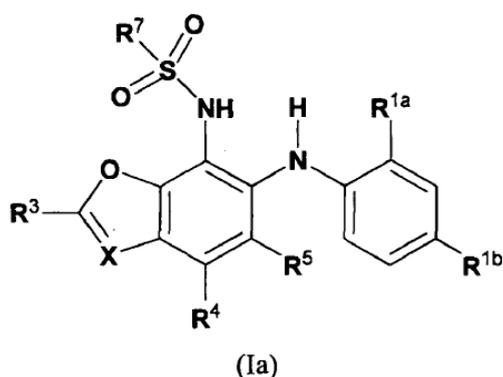
25 la Lista 1 se selecciona de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), halógeno, alquilcarbonilo (C₁-C₆), carboxi, alcoxycarbonilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-alquilamino ((C₁-C₆)), alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆)) aminocarbonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆) (alquilo (C₁-C₆))amino, alquilsulfonilamino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆) (alquilo (C₁-C₆))amino, alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆)S(O)-, alquilo (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-SO₂-, alquilo (C₁-C₆)N(H)-SO₂- y di-(alquilo (C₁-C₆))N-SO₂-, donde cada uno de los enlaces de hidrocarburo mencionados anteriormente opcionalmente es sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquilo (C₁-C₆))amino o ciano;

30 o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es N; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es C(H); o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de flúor, bromo o yodo;
- o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^2 es H; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^3 es H o metilo; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^4 y R^5 son flúor; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
10. 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^6 es H; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^7 es di-(alquilo (C_1 - C_6))amino, cicloalquilo (C_3 - C_7), o cicloalquilo (C_3 - C_7) sustituido; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
15. 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^7 es ciclopropilo, 1-(2,3-dihidroxi)propilo, o N,N-dimetilamino; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto de fórmula (Ia)



en donde

X es N o C(H);

20 R^{1a} es halógeno;

R^{1b} es halógeno;

R^3 es H o alquilo (C_1 - C_6),

R^4 es halógeno;

R^5 es halógeno; y

25 R^7 es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dónde dicho cicloalquilo opcionalmente es sustituido con un hidroxilo, alquilo (C_1 - C_6), alqueno (C_2 - C_6), o alquino (C_2 - C_6), en donde dicho alquilo (C_1 - C_6), dicho alqueno (C_2 - C_6), y dicho alquino (C_2 - C_6) son sustituidos opcionalmente con un benzilo o 1 a 3 hidroxilos,

30 (ii) alquilo (C_1 - C_6) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, dónde dicho alquilo

sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-,

5 (iii) alquenilo (C₂-C₆) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, dónde dicho alquenilo sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-,

10 (iv) alquinilo (C₂-C₆) sustituido por un cicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros monocíclico que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, dónde dicho alquinilo sustituido opcionalmente es sustituido con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, amino, alquilo (C₁-C₆)-NH-, di-(alquilo (C₁-C₆))-N-, y alquilo (C₁-C₆)C(O)-NH-,

o

15 (v) di(alquilo (C₁-C₆))amina;

o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto de la Reivindicación 12, en donde R⁷ es di-(alquilo (C₁-C₆))amino o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el cicloalquilo (C₃-C₇) opcionalmente es sustituido por un alquenilo (C₂-C₆) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno o hidroxilo;

20 o una sal de estos farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto de la Reivindicación 12 o 13, en donde X es N; o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de la Reivindicación 12 o 13, en donde X es C(H); o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

25 [4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzooxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico;

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico;

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-benzooxazol-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-bromo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido dimetilsulfámico;

N-(6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-4,5-difluorobenzo[d]oxazol-7-il) ciclopropanosulfonamida;

30 N-(6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-4,5-difluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-7-il) ciclopropanosulfonamida;

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido 1-allil-ciclopropanosulfónico;

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzooxazol-7-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropano-1-sulfonamida;

35 2-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d] oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida;

N-(4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida;

1-(Benziloximetil)-N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)ciclopropano-1-sulfonamida;

y

N-(4,5-difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)benzo[d]oxazol-7-il)-1-(hidroximetil)ciclopropano-1-sulfonamida;

o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto el cual es

5 [4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido ciclopropano sulfónico o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto el cual es

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto el cual es

10 [4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto el cual es

[4,5-Difluoro-6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-benzofuran-7-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico o una sal de este farmacéuticamente aceptable.

15 **21.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, o la sal de este farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.